

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina  
Campus de Botucatu

**“Cultivo celular *in vitro*: importância para a pesquisa  
biomédica e dimensão da problemática de autenticação de  
linhagens celulares”**

***NATACHA AZUSSA MIGITA***

*acadêmica*

***Orientador: PROF. DR. DEILSON ELGUI DE OLIVEIRA***

Monografia apresentada ao Instituto de  
Biociências de Botucatu, Universidade  
Estadual Paulista, UNESP, para obtenção  
do título de Bacharel em Ciências  
Biomédicas.

**Botucatu, SP**

**2012**

# **Monografia de Conclusão de Curso**

## **“Cultivo celular *in vitro*: importância para a pesquisa biomédica e dimensão da problemática de autenticação de linhagens celulares”**

Natacha Azussa Migita  
acadêmica

Prof. Dr. Deilson Elgui de Oliveira  
Orientador

Monografia desenvolvida em nível de Iniciação Científica no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Botucatu, SP  
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Migita, Natacha Azussa.

Cultivo celular *in vitro* : importância para a pesquisa biomédica e dimensão da problemática de autenticação de linhagens celulares / Natacha Azussa  
Migita – Botucatu : [s.n.], 2012

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) -  
Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu  
Orientador: Deilson Elgui de Oliveira  
Capes: 40105008

1. Células – Cultura e meios de cultura. 2. Biologia molecular. 3. Biomedicina. 4. DNA datiloscopia.

Palavras-chave: Autenticação celular; Contaminação cruzada; Cultura celular; Estudo *in vitro*; Identificação de linhagens celulares.

# Dedicatória

*À minha família...*

*Por tudo aquilo que me ensinaram e pelos muitos momentos de dificuldades enfrentados, mas que não impediram que me dessem todo o apoio necessário para que esse sonho se realizasse. Amo vocês!*

*Ao meu pai Mitsutomo, meu grande exemplo de vida e meu herói. Agradeço pelo amor incondicional e por estar sempre ao meu lado me apoiando em cada novo desafio.*

*À minha avó querida ("Batyan") agradeço por ter me criado com tanto carinho e ter me ensinado a valorizar a essência das coisas.*

*À minha irmã e melhor amiga, Nagisa, que tanto fez por mim. Apoiou-me em tudo e lutou comigo por este sonho. Me fez acreditar em mim mesma.*

*"O homem que não pode acreditar em si mesmo não pode acreditar em mais nada." - Roy L. Smith*

*Ao meu irmão, Tsukassa, agradeço pelas longas conversas filosóficas e discussões engrandecedoras.*

*"Quem caminha com os sábios torna-se sábio."*

*Ao meu irmão, Yutaka, não só agradeço, mas devo a você toda a minha gratidão por todos esses anos de ajuda. Não consigo e nem posso calcular o quanto eu me apoiei em você. Não teria conseguido nada disso, tudo que eu sou, eu devo a você. Muito obrigada!*

*"The only one who can tell you 'you can't ' is you. And you don't have to listen."*

*Aos meus familiares que me apoiaram e sempre tiveram muito orgulho de mim.*

*Aos meus entes queridos que se foram. É difícil sustentar-se em pessoas que nunca conheci, mas obrigada por serem à base de minhas preces.*

*“Não tenho certeza de nada, mas a visão das estrelas me faz sonhar.” Vincent Van Gogh*

*“É nosso dever lembrarmos-nos daqueles a quem devemos nossa existência.” Publílio Siro*

### ***Aos meus amigos...***

*“A vida é uma peça de teatro que não permite ensaios. Por isso, cante, chore, dance, ria e viva intensamente, antes que a cortina se feche e a peça termine sem aplausos.” - Charles Chaplin*

*Estiveram sempre ao meu lado nesses anos, tanto nos bons e maus momentos. Ouviram com paciência as minhas preocupações e angústias. Brigamos, sorrimos e choramos. As melhores lembranças da minha vida eu devo a vocês. Não costumo ser sentimental, então aproveitem!*

*Às minhas grandes amigas Bibi (“Falótica” ou “preciosa”) e Renata (“Trident”) que se tornaram minhas irmãs de coração, minhas confidentes e companheiras de “travessuras”. Com vocês aprendi que amizade não tem limites. É ser quem você é sem medir palavras. É poder ser alguém “normal”. É transformar o particular em algo comum, enfim “intimidade é um saco”.*

*Às minhas queridas Lígia (“Gasparzinho”), Rebeca (“Bandida”), Nieli (“Lady murf”) e Susana (“Tetanic”), que me ajudaram em muitos momentos e fizeram parte dos meus melhores momentos na faculdade. Obrigada pela amizade, confiança, incentivo e o ombro amigo.*

*“Você tem que encontrar o que você gosta. E isso é verdade tanto para o seu trabalho quanto para seus companheiros. Seu trabalho vai ocupar uma grande parte da sua vida, e a única maneira de estar verdadeiramente satisfeito é fazendo aquilo que você acredita ser um ótimo trabalho. E a única maneira de fazer um ótimo trabalho é fazendo o que você ama fazer. Se você ainda não encontrou, continue procurando. Não se contente. Assim como com as coisas do coração, você saberá quando encontrar. E, como qualquer ótimo relacionamento, fica melhor e melhor com o passar dos anos.*

*Então continue procurando e você vai encontrar. Não se contente.”*

*Steve Jobs*

# *Agradecimentos*

*Ao meu orientador, Dr. Deilson Elgui de Oliveira, por ter me orientado de uma maneira notável e me dado à oportunidade de poder realizar este trabalho. Sua dedicação, paciência e atenção foram muito importantes no meu aprendizado.*

*"Se vi mais longe, é porque me apoiei nos ombros de gigante" Isaac Newton*

*Às meninas do Laboratório de Patologia Molecular; Ana Paula, Annie e Nathália, obrigada por terem me ensinado tudo o que podiam, pela amizade e conselhos.*

*"O degrau de uma escada não serve simplesmente para que alguém permaneça em cima dele, destina-se a sustentar o pé de um homem pelo tempo suficiente para que ele coloque o outro um pouco mais alto." Thomas Huxley*

*Às meninas do grupo Toxicam com quem eu tive o prazer em conviver no "puxadinho" do Mezzanino; Mafalda, Rafaela, Nathy Almeida, Nathália (Marilan), Merielen, Gabrielli, Ana Paula e Vivi.*

*Aos técnicos do Laboratório de Imuno-histoquímica; Fernando, Celene e Cris. Pelos momentos de descontração, risadas e companhia nos experimentos.*

*À minha turma, Ciências biomédicas XLV, com que eu tive o prazer de conviver e presenciar atitudes e sentimentos tão intensos.*

*"Celebrar a vida é somar amigos, experiências e conquistas, dando-lhes sempre algum significado."*

*Aos meus amigos da Empresa Júnior, IBB Júnior, por terem me proporcionado um aprendizado e uma visão empreendedora. Com esse grupo eu fui capaz de conhecer meu lado “marqueteiro”, aprender o significado de trabalho em equipe, o know-how e trabalhar o networking. Muito obrigada!*

*“A melhor maneira de prever o futuro é criá-lo” Peter Drucker*

*Aos meus amigos Capão bonitenses, Paulistanos e Araxaenses pela paciência e amizade de longa data. Perdoem-me pelas ausências nos churrascos, aniversários e feriados.*

*“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”  
Fernando Pessoa*

*Lê, Lê, Por quê, Rebolation, Velma e Paola, meninas com quem eu tive o prazer em conviver durante esses anos, e que apesar dos problemas em morar juntas, sempre resolvemos os “perrengues” e sorrimos. Obrigada pela atenção e compreensão em momentos de ausência.*

*À Fapesp ( Proc. IC 2011/23232-9) pelo apoio financeiro para realização desse estudo.*

*A todos que aqui não foram citados, mas que sempre me apoiaram, torceram por mim e de alguma forma me ajudaram a conquistar mais um sonho.*

*A todos....Muito obrigada!*

*“Não acredite em algo simplesmente porque ouviu. Não acredite em algo simplesmente porque todos falam a respeito. Não acredite em algo simplesmente porque está escrito em seus livros religiosos. Não acredite em algo só porque seus professores e mestres dizem que é verdade. Não acredite em tradições só porque foram passadas de geração em geração. Mas depois de muita análise e observação, se você vê que algo concorda com a razão, e que conduz ao bem e benefício de todos, aceite-o e viva-o.”*

*Buda*

# *Epígrafe*

“Compreendi que viver é ser livre... Que ter amigos é necessário... Que lutar é manter-se vivo... Que pra ser feliz basta querer... Aprendi que o tempo cura... Que magoa passa... Que decepção não mata... Que hoje é reflexo de ontem... Compreendi que podemos chorar sem derramar lagrimas... Que os verdadeiros amigos permanecem... Que dor fortalece... Que vencer engrandece... Aprendi que sonhar não é fantasiar... Que pra sorrir tem que fazer alguém sorrir... Que a beleza não está no que vemos, e sim no que sentimos... Que o valor está na força da conquista... Compreendi que as palavras tem força... Que fazer é melhor que falar... Que o olhar não mente... Que viver é aprender com os erros... Aprendi que tudo depende da vontade... Que o melhor é sermos nós mesmos... Que o SEGREDO da vida é VIVER!”

*Clarice Lispector*



---

---

## “Cultivo celular *in vitro*: importância para a pesquisa biomédica e dimensão da problemática de autenticação de linhagens celulares”

### Sumário

1	Abstract.....	10
2	Resumo.....	11
3	Introdução .....	12
3.1	Características gerais da cultura celular <i>in vitro</i> .....	12
3.2	Importância do cultivo de células na pesquisa biomédica.....	14
3.3	Tecnologias utilizadas para a identificação e autenticação celular .....	17
3.4	DNA <i>fingerprinting</i> na validação de células cultivadas .....	19
3.5	Diretrizes padronizadas para autenticação de linhagens celulares.....	21
4	Objetivos .....	23
4.1	Objetivo geral .....	23
4.2	Objetivos específicos.....	23
5	Material e Métodos.....	24
5.1	Delineamento geral do estudo.....	24
6	Resultados .....	27
6.1	Retrospectiva: autenticidade de células eucariotas cultivadas <i>in vitro</i> .....	27
6.2	Primeiras manifestações sobre a validade de linhagens celulares .....	28
6.3	Autenticidade de culturas celulares: dimensão atual da problemática .....	30
6.3.1	Dimensão com base em dados da Coleção Americana de Cultura de Tecidos (ATCC).....	30
6.3.2	Dimensão com base em dados da DCCMCL <sup>53</sup> .....	31
6.3.3	Dimensão com base em dados bibliográficos.....	36
7	Discussão.....	38
8	Conclusão .....	45
9	Anexo .....	46
10	Referências.....	64

---

---

## Índice de Figuras, Quadros e Tabelas.

<b>FIGURA 1</b> - Exemplo da estrutura das tabelas que constituem a “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL) <sup>53</sup> . Vide texto para detalhes. ....	25
<b>FIGURA 2</b> - Foto microscópica de Células HeLa. (Fonte: ATCC). À direita, Henrietta Lacks. (Fonte: City Paper).....	29
<b>FIGURA 3</b> - Informações de contaminações cruzadas e identificações equivocadas nas 445 linhagens celulares listadas na “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL) <sup>53</sup> .....	32
<b>FIGURA 4</b> – Discriminação das linhagens celulares problemáticas categorizadas com base no tipo celular declarado, em relação ao tipo celular constatado. (Vide texto). ....	35
<b>FIGURA 5</b> - Linhagens celulares onde possam existir estoques originais e/ou autenticados. Informações obtidas da DCCMCL <sup>53</sup> .....	36
<b>FIGURA 6</b> - Apresentação do valor absoluto de artigos publicados referindo-se às linhagens celulares derivadas de HeLa. (Vide texto). Dados compilados da base de dados do <i>PubMed</i> , <i>NCBI</i> .....	37
<b>FIGURA 7</b> - Número de citações utilizando linhagens celulares KB inadequadamente, de acordo com Capes-Davis, 2012. ....	37
<b>FIGURA 8</b> - Número de citações utilizando-se erroneamente de linhagens ECV-304 como modelos de células endoteliais, relatadas como contaminadas por células T-24. Informações obtidas dos artigos publicados por MacLeod, 2008, e Masters, 2010. Figura adaptada de Masters, 2010 <sup>35</sup> .....	38
<b>QUADRO 1</b> - Resultados da análise dos perfis de STRs de duas linhagens celulares descritas como contaminadas por HeLa a mais de 50 anos. ....	30
<b>QUADRO 2</b> - Linhagens celulares derivadas de HeLa e impróprias para emprego como modelos biológicos .....	31
<b>QUADRO 3</b> - Apresentação dos dados originais da “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL) acrescidos das categorias criadas para o seguimento do estudo.....	46
<b>TABELA 1</b> - <i>Ranking</i> das 12 linhagens contaminantes mais frequentemente encontradas nas culturas celulares descritas na “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL) <sup>53</sup> .....	32
<b>TABELA 2</b> – Frequência das linhagens celulares alegadas e constatadas de acordo com a categorização dos organismos-fonte, com base na “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL) <sup>53</sup> .....	33
<b>TABELA 3</b> – Frequência das linhagens celulares alegadas e constatadas de acordo com a categorização do tipo celular com base na “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL) <sup>53</sup> .....	34

## 1 Abstract

Experimental models composed by human and animal cell lines are simplified and informative, allowing them to be widely used for biomedical research. Most laboratories that use *in vitro* cultivated cells maintain a variation of cell lines stored and cultivated. Therefore, misidentification and cross-contamination events can happen during cell lines handling. This problem can generate a repertoire of dubious results and papers, which may prejudice biomedical research. Recently it was created the *International Cell Line Authentication Committee* (ICLAC), which aims to spread knowledge about cross-contamination and misidentification of *in vitro* cell lines. Despite of the efforts spent trying to aware scientific community about the importance of the correct identification of cells, the number of papers based on misidentified cell lines it's still worrying, compromising the reliability of out coming results and conclusions regarding them. The present study aims to analyze and discuss the main advantages and limitations of eukaryote *in vitro* cell lines use, characterizing the cell lines authentication problems. Therefore, compilation and critical analyses of literature data was realized, aiming to improve the understanding about this subject. Based on information about 445 cell lines with issues published by ICLAC it's clear that contamination in human cell lines represented 89,2 % of mentioned problems. HeLa cell line was the responsible for most contamination, especially in 92 normal tissue cell lines, representing 44,6% of the contamination. These results reinforce the importance of periodic maintenance of cell lines cultures by labs and implementation of authentication methods as polymorphic STRs, besides obtaining cell lines from reliable sources and cell banks.

---

---

## 2 Resumo

Linhagens de células humanas e animais são modelos experimentais simplificados e informativos para pesquisas com diferentes finalidades e amplamente utilizados na pesquisa biomédica. A maioria dos laboratórios que utilizam células cultivadas *in vitro* mantém diversas linhagens celulares estocadas e em cultivo. Por essa razão, erros de identificação e eventos de contaminação cruzada podem ocorrer durante as atividades laboratoriais. Recentemente foi estabelecido o Comitê Internacional de Autenticação Celular (ICLAC), dedicado a tornar mais difundida a questão de contaminação cruzada e identificação equivocada de linhagens cultivadas *in vitro*. Apesar dos esforços despendidos para conscientização da comunidade científica, ainda é significativo o número de trabalhos publicados baseados em linhagens celulares equivocadas, o que compromete a fidedignidade dos resultados obtidos e as conclusões que deles advém. O estudo visa analisar e discutir as principais vantagens e limitações do emprego de cultura de células eucariotas, caracterizando e dimensionando a problemática da autenticação das linhagens celulares. Para tanto, será realizada uma compilação de dados da literatura e análise crítica das informações disponíveis sobre o tema até o momento. Com base em informações sobre 445 linhagens celulares problemáticas publicadas pela ICLAC, nota-se que contaminações entre linhagens humanas representaram 89,2% dos problemas observados. Digno de atenção, foi a contaminação de 92 linhagens de tecido normal por 44,6% de HeLa. Esses resultados ratificam a importância da monitoração periódica de culturas celulares pelos laboratórios e a implementação de métodos de autenticação como de STRs polimórficos, além de obter linhagens celulares devidamente autenticadas de biorrepositórios ou de fontes confiáveis.

---

---

### 3 Introdução

#### 3.1 Características gerais da cultura celular *in vitro*

O cultivo de células é caracterizado por permitir a manutenção de células vivas (*in vitro*) em laboratório independente do organismo que a originou. As células mantidas em culturas não estão mais organizadas em tecidos, crescendo em recipientes estéreis, usualmente placas e frascos plásticos e descartáveis.

A cultura celular é uma extensão da técnica de cultura de tecidos, um termo genérico utilizado para incluir culturas *in vitro* de órgãos, tecidos e células. Durante o século XX, não havia uma clara distinção entre as possíveis diferenças e tipos de culturas (i.e. órgãos, tecidos e células). Esses termos frequentemente eram indistintos, apesar dos maiores avanços na ciência terem sido obtidos através da utilização da cultura de células<sup>1</sup>.

O princípio básico da técnica de cultura foi estabelecido já no final do século XIX por Wilhelm Roux (1885), um embriologista alemão que conservou uma porção de medula de embrião de galinha numa solução salina aquecida por vários dias. Anos mais tarde, Ross G. Harrison (1907) demonstrou o desenvolvimento das fibras nervosas de rã cultivadas em um coágulo de sangue (“*the hanging drop* - cultura de gota suspensa”). A partir destes trabalhos, muitos outros começaram a se desenvolver, como a primeira descrição de uma cultura celular em 3D (1912), pelo notório cirurgião e biólogo Alexis Carrel (Prêmio Nobel de Fisiologia, 1912). Ele observou que em culturas de cardiomiócitos, o maior contato das células com o meio de cultura tinha relação direta com a viabilidade e com uma maior taxa de proliferação celular. Posteriormente, o cultivo em 3D foi aprimorada pelos embriologistas Johannes Holtfreter (1947), Aron Arthur Moscona (1957) e Joseph Leighton (1951)<sup>2,3</sup>.

Durante a primeira metade do século XX, acreditava-se que as células em cultura poderiam ser cultivadas infinitamente, desde que fossem fornecidos todos os

---

---

substratos necessários. Porém, em 1961 os pesquisadores Leonard Hayflick e Paul Moorhead descobriram que culturas normais de células humanas exibiam capacidade limitada de divisão, fenômeno intitulado “Limite de Hayflick”. Essa nova teoria alterou o pensamento da época e abriu caminho para novos estudos sobre senescência celular<sup>4</sup>.

Convencionou-se a denominar uma cultura celular como primária, quando suas células são diretamente obtidas de um tecido humano ou animal. Linhagens celulares contínuas, por outro lado, são aquelas nas quais as células sofreram imortalização, i.e., adquiriram a capacidade de se multiplicar indefinidamente. Comparadas às culturas primárias, experimentos empregando células de linhagens contínuas tendem a apresentar menor variação nos resultados obtidos, oferecendo maior reprodutibilidade e fidelidade dos dados<sup>5</sup>

A cultura de células humanas subcultivada indefinidamente só foi possível em 1952, onde a primeira linhagem celular (HeLa) foi estabelecida em laboratório pelo pesquisador George Gey no Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, EUA. Células HeLa foram derivadas de um adenocarcinoma cervical agressivo da paciente chamada Henrietta Lacks<sup>6</sup>. O livro “*A vida imortal de Henrietta Lacks*” de Rebecca Skloot (2011)<sup>7</sup>, narra a biografia da mulher de origem afro-descendente, com cinco filhos e falecida aos 31 anos, como também acontecimentos envolvendo o estabelecimento das células HeLa e a importância dessas células para a pesquisa.

Desenvolvidas recentemente, a cultura de células-tronco ou células estaminais (“*stem cells*”) são particularmente interessantes para a medicina regenerativa e engenharia de tecidos. Células-tronco possuem alto potencial de diferenciação *in vivo* e *in vitro* e podem ser originados a partir do embrião ou isolados de tecidos adultos, como as células-tronco mesenquimais (MSC)<sup>8</sup>. Os pesquisadores Evans e Kaufman (1981) estabeleceram a primeira cultura de células-tronco a partir de embriões de

---

---

camundongos<sup>9</sup>. E a primeira linhagem de células-tronco embrionárias humanas foi desenvolvida em 1998, pelo pesquisador americano James Thomson<sup>10</sup>.

De qualquer modo, células isoladas, tecidos ou órgãos só podem ser cultivados *in vitro* quando mantidos em instalações adequadas, isto é, em temperaturas definidas e suplementados com um meio contendo nutrientes e fatores de crescimento. Além disso, o conhecimento de morfologia celular, procedimentos básicos de cultura celular e técnicas assépticas rigorosas são essenciais para a manutenção de células *in vitro* livre de qualquer tipo de contaminação<sup>11</sup>.

### **3.2 Importância do cultivo de células na pesquisa biomédica**

A cultura de células eucariotas tornou-se um recurso valioso tanto para a pesquisa biomédica como para a área de biotecnologia industrial. Células mantidas em cultura são modelos biológicos mais simples que os estabelecidos com base em animais de experimentação e tendem a fornecer respostas simplificadas para problemas complexos de investigação biomédica<sup>5</sup>.

Os dados produzidos a partir de culturas de células eucariotas *in vitro* podem ser suficientemente informativos, particularmente para estudos funcionais, bioquímicos e moleculares, como também para análise de alvos farmacológicos e produção de produtos biológicos, incluindo vacinas e anticorpos, por exemplo<sup>12</sup>.

Diversos avanços na pesquisa básica, como a descrição de fenômenos biológicos como a pinocitose, a hibridação celular (que deu ensejo à tecnologia de produção de anticorpos monoclonais) e a inibição de crescimento por contato célula-célula (a qual auxiliou na discriminação entre células normais e malignas), foram beneficiados pelo desenvolvimento do cultivo de células<sup>13</sup>. Essa técnica também fomentou importante expansão nas áreas de Biologia Celular e Molecular, oferecendo, inclusive, ferramentas subsidiárias para experimentos *in vivo*.

---

---

Entre as áreas mais diretamente beneficiadas pelo desenvolvimento da cultura celular, também figuram a Imunologia e a Virologia. A vacina contra poliomielite, por exemplo, desenvolvida por Salk e colaboradores em meados do século XX, somente foi possível com o cultivo do vírus da poliomielite em células embrionárias humanas (1949)<sup>14</sup> e em células renais de macacos (1954)<sup>15</sup>.

Em estudos de Farmacologia e Neurobiologia, a cultura celular ampliou a compreensão acerca dos mecanismos de toxicidade e neurotoxicidade por meio da produção de dados sobre as características das células-alvo, sobre interações celulares e alterações induzidas por substâncias químicas, notadamente os fármacos<sup>16-18</sup>.

Linhagens celulares estabelecidas a partir de células neoplásicas e não-neoplásicas são também utilizadas intensamente em estudos pré-clínicos para o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e em estudos sobre a biologia de doenças, como o câncer. Sob condições laboratoriais apropriadas, células malignas proliferam indefinidamente, de modo que também são imortalizadas<sup>19</sup>. Tendo em vista que as alterações genéticas presentes em linhagens de células malignas se assemelham às alterações existentes nos tumores de origem, a utilização de células transformadas encontra vasta aplicação no desenvolvimento de tratamentos contra o câncer, território biomédico em franco desenvolvimento e expansão<sup>20, 21</sup>.

Outro avanço em estudos relacionados à biologia dos cânceres é a cultura de células em 3D. Essa técnica fornece um ambiente tridimensional importante para se estudar a arquitetura de um tecido normal e maligno e suas complexas interações célula-célula e célula-ambiente. O microambiente formado permite uma integração de sinais mediados por ambas às interações que assim modelam o comportamento fenotípico das células, incluindo a polaridade celular, fatores secretados, proliferação, adesão e sobrevivência<sup>2, 22</sup>.

---



---

Em trabalho publicado por Shibue e colaboradores, observou-se que linhagens celulares de carcinoma mamário de camundongo (D2.0R, D2.1 e D2A1), exibiam taxas de proliferação semelhantes em cultura de células 2D, no entanto o mesmo não era visto em cultura de células 3D. No modelo tridimensional, a linhagem D2A1 apresentou uma taxa de proliferação muito maior, sendo muito mais agressiva que as outras duas. Em análises subsequentes observou-se que a interação das integrinas com proteínas da matriz extracelular desencadeando eventos de sinalização intracelular, eram essenciais para o comportamento agressivo dessas células. Portanto, a utilização de modelos biológicos que melhor representem o organismo *in vivo*, tanto em processos fisiológicos como patológicos, permitirão aos investigadores resultados mais conclusivos e terapêuticas mais seguras<sup>23</sup>.

Novas áreas de pesquisa, como a medicina regenerativa e a engenharia de tecidos também se beneficiam com a cultura celular. Grande avanço foi obtido com a utilização de células-tronco pela medicina regenerativa em transplantes (e.g., autólogos ou alogênicos) e reparação de órgãos, como também pela engenharia de tecidos para criação de tecidos artificiais (e.g., pele artificial para queimados). Células-tronco têm a capacidade de se diferenciar em células de linhagens de tecido conjuntivo, incluindo osso, gordura, cartilagem e músculo. Embora os primeiros estudos tenham atestado a segurança e eficácia na terapia com células-tronco, sua utilização carece de cuidados, posto que há muitas dúvidas em torno do seu mecanismo de ação e de suas características celulares e moleculares. Para aproveitar plenamente das potencialidades dessa célula é necessário compreender melhor a atuação do microambiente na sua diferenciação, das suas funções em tecidos normais e anormais, além de estabelecer critérios de autenticação para essas linhagens<sup>24, 25</sup>.

---

Pelo exposto, nota-se que são inúmeros os benefícios científicos e tecnológicos proporcionados pelo desenvolvimento da cultura de células eucarióticas. Por outro lado, o emprego de cultura celular em pesquisa demanda conhecimento prévio das singularidades de cada linhagem, posto que a interpretação dos resultados obtidos seja estritamente dependente do perfil biológico das células utilizadas. É fundamental o emprego das células adequadas aos propósitos da experimentação e em condições que permitam garantir fidelidade dos resultados, notadamente à ausência de contaminação por microorganismos indesejáveis ou por outro tipo de célula que não seja a esperada<sup>26, 27</sup>.

### 3.3 Tecnologias utilizadas para a identificação e autenticação celular

Para assegurar a qualidade e a fidedignidade do trabalho publicado utilizando cultura de células é essencial garantir que elas estejam identificadas corretamente e livres de contaminação cruzada. Aqui o termo *contaminação cruzada* é usada para se referir a introdução inesperada de um tipo celular que não corresponde à do indivíduo originador da cultura, ou seja, quando uma linhagem celular é totalmente substituída por outra linhagem.

Para manter o controle de qualidade de culturas celulares um conjunto de fatores são necessários. Primeiro, a obtenção de matrizes originais de linhagens celulares de fontes confiáveis, como nos principais biorrepositórios. A *American Type Culture Collection* (ATCC)<sup>28</sup>, a *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen* (DSMZ)<sup>29</sup>, a *Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank*, (JCRB)<sup>30</sup> e a *The Institute of Physical and Chemical Research - Cell Bank BioResource Center* (RIKEN)<sup>31</sup>, mantêm um banco de células autenticadas, garantido assim a qualidade do produto biológico disponibilizado. Segundo, é necessário manter-se atualizado com literaturas da área e terceiro, realizar a monitoração periódica da cultura celular<sup>26, 32</sup>.

---

Métodos utilizados para a validação de linhagens celulares em pesquisa comumente podem ser também utilizados para detecção de contaminação cruzada. Dentre esses métodos podem ser citados a análise de isoenzimas, a cariotipagem, a análise do antígeno leucocitário humano (*Human Leukocyte Antigen* - HLA) e técnicas de genotipagem de DNA baseadas em DNA *Fingerprinting*.

A análise de isoenzimas é usada de forma rotineira para a determinação de contaminação cruzada entre espécies. Esse método utiliza-se de enzimas que catalizam a mesma reação bioquímica, porém diferem nas estruturas moleculares e em alguns parâmetros cinéticos e propriedades de regulação. Assim, analisando-se um conjunto de enzimas, pode-se obter um padrão de mobilidade eletroforética para cada espécie<sup>33</sup>.

A análise cromossômica ou cariotipagem é um método raramente utilizado para validação celular em laboratórios, pois sua análise é de difícil interpretação exigindo um analista com muita experiência. A identificação de espécies se torna ainda mais difícil quando se deseja avaliar linhagens de células contínuas, pois a incidência de aneuploidia e heteroploidia causa insegurança nos resultados. A técnica consiste no estudo de cromossomos em metáfase e dispostos em pares de modo a verificar o número e bandejamento característico do indivíduo ou da linhagem celular avaliada. Métodos mais avançados contam com o apoio da construção de mapas citogenéticos com a utilização de técnicas de hibridação *in situ* fluorescente (*Fluorescence in situ hybridization* - FISH)<sup>34</sup>.

O HLA é o nome do Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex* - MHC) humano, apresenta uma enorme quantidade de tipos diferentes na população, ou seja, é raro encontrar dois indivíduos que possuam o mesmo HLA. A tipagem do HLA era muito utilizado pela ciência forense, com base na detecção de polimorfismos na sequência do HLA classe II, DQ alpha 1 (HLA-DQA1),

---

---

gene que codificada uma das proteínas que são necessários para formar o heterodímero DQ. O heterodímero DQ é um receptor de superfície celular essencial para a função do sistema imunitário<sup>32</sup>.

Todos esses métodos foram utilizados para identificação celular, entretanto, podem ocorrer variações importantes nos resultados obtidos entre diferentes laboratórios com alguns desses métodos, limitando sua aplicação para validação de linhagens celulares<sup>35</sup>. É preciso considerar também que alguns métodos são caros e laboriosos (e.g. análise citogenética e de isoenzimas), desfavorecendo seu uso sistemático<sup>36</sup>. Métodos baseados em genotipagem de DNA ou também chamado de DNA *fingerprinting* têm-se destacado atualmente no campo da identificação celular.

Genotipagem é uma técnica de análise de sequências específicas do DNA, que permite a identificação de organismos com base em diferenças naturalmente existentes entre os indivíduos. Utiliza-se ferramentas moleculares para gerar padrões de DNA de um indivíduo e compara-os com de outro indivíduo ou de referência.

Protocolos baseados em *DNA Fingerprinting* compõem o arsenal metodológico dos testes de paternidade e de investigações forenses, incluindo identificação de vítimas de desastres em massa<sup>37</sup>. Esse método também ganhou popularidade para validação de linhagens celulares em virtude de seu relativo baixo custo, menor complexidade operacional, alto poder discriminatório e disponibilidade de sistemas padronizados comerciais que dinamizam a obtenção dos resultados<sup>38</sup>.

### **3.4 DNA *fingerprinting* na validação de células cultivadas**

Os métodos baseados em DNA *fingerprinting* estudam padrões associados com marcadores genéticos, como os marcadores polimórficos (e.g., polimorfismo dos fragmentos de restrição (*Restriction fragment length polymorphism* - RFLP), AFLP, DNA polimórfico amplificado ao acaso (*Random amplification of polymorphic DNA* - RAPD) e microssatélites). Contudo, as técnicas individuais diferem em termos da

---

---

abundância gênomicas de tal marcador, especificidade de análise do *locus* e da reprodutibilidade, além de fatores técnicos e financeiros.

Biorrepositórios, instituições de pesquisa e estudos relacionados à validação de culturas celulares têm preconizado a implementação da análise molecular de sequências repetitivas curtas em tandem (*Short Tandem Repeat - STR*), ou sequências microssatélites. Os STRs analisados apresentam sequências com número variável de repetições com 2 a 7 pb. Essas repetições espalhadas por todo o genoma são altamente variáveis entre os indivíduos, tornando essas regiões bons marcadores genéticos para fins de identificação individual. A extensão dessas regiões no genoma depende do número de repetições, diferindo entre indivíduos não relacionados. Por outro lado, STRs não devem variar entre células do mesmo indivíduo<sup>39</sup>. Com a análise de 13 STRs polimórficos (CSF1, TH01, TPOX, FGA, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11 e vWA), calcula-se que a chance de se encontrar dois indivíduos com o mesmo perfil genômico é menor que uma em um trilhão, mesmo em populações com a menor variação genética estimada<sup>40</sup>.

Ao combinar entre 8 e 16 *loci* STRs é possível identificar uma amostra com precisão. No entanto, existem alguns cuidados a serem tomados quando se avalia os padrões de STRs de culturas celulares obtidas de amostras tumorais ou culturas que sofreram transformação *in vitro*, como também de culturas de células-tronco, devido às suas peculiaridades genéticas<sup>20</sup>.

Nas últimas décadas, um grande número de STRs tetra ou pentanucleotídeos têm sido estudados como sendo os melhores marcadores genéticos. Os *loci* padronizados pelos biorrepositórios e pela medicina forense para identificação humana são descritos no site *STRBase*, mantido pelo Instituto Nacional dos EUA de Padrões e Tecnologia (*National Institute of Standards and Technology - NIST*)<sup>41</sup>. Além disso, já é possível encontrar muitas informações disponíveis sobre os perfis de STRs de todas as

---

---

células depositadas nos biorrepositórios, como também é possível encontrar kits comercialmente disponíveis contendo esses *loci* padronizados favorecendo, portanto, a automatização da técnica de validação celular<sup>42</sup>.

Em síntese, a genotipagem baseada em DNA *Fingerprinting* é a melhor abordagem quanto à autenticidade das culturas celulares, permitindo rápida constatação de identificação errônea de linhagens ou existência de populações celulares heterogêneas<sup>43</sup>. Sua aplicação de maneira rotineira evita que estudos sejam realizados com linhagens contaminantes ou equivocadamente identificadas, diminuindo o risco de resultados comprometidos ou fraudulentos, além de minimizar o desperdício de tempo e recursos de pesquisa<sup>44</sup>.

### **3.5 Diretrizes padronizadas para autenticação de linhagens celulares**

Nos EUA em 2007, pesquisadores se reuniram para formar um grupo de trabalho para estabelecimento de diretrizes padronizadas de controle de qualidade de culturas celulares. Competia ao Grupo de trabalho “*Organização para o Desenvolvimento de Padrões*” (*Workgroup “Standards Development Organization” - SDO*) ASN-0002 da ATCC, reconhecidos pelo Instituto de Padrões Nacional Americano (*American National Standards Institute - ANSI*), a elaboração de protocolos para autenticação de linhagens celulares humanas usando perfis de STRs. O protocolo objetiva delinear um método padrão universalmente aplicável, uniformizando os procedimentos adotados por diferentes setores, incluindo indústria, governo e instituições de pesquisa<sup>35</sup>. Para melhor estabelecer estes padrões internacionais de genotipagem para identificação de linhagens celulares, vários investigadores se reuniram procurando discutir sobre os aspectos mais importantes do padrão, como o número e tipos de *loci* a serem avaliados, controle de qualidade dos dados, interpretação dos resultados e a implementação de um banco de dados de acesso público<sup>45</sup>. Em 2011, o documento foi concluído<sup>46-49</sup>.

---

---

Subsequentemente à conclusão do documento, órgãos preocupados com esse problema reuniram-se para formar o Comitê Internacional de Autenticação Celular (*International Cell Line Authentication Committee* - ICLAC). O ICLAC conta, por exemplo, com o apoio da ATCC SDO<sup>50</sup> e da Coleção Europeia de Culturas de Células (*European Collection of Cell Cultures* – ECACC), mantida pela Agência de Proteção à Saúde do Reino Unido (*Health Protection Agency* - HPA)<sup>51</sup>. Os trabalhos desse comitê são mantidos por especialistas em contaminação cruzada e grupos voluntários interessados em autenticação celular. Um de seus objetivos é tornar mais visível a questão da validação celular, estimulando adoção periódica de testes de autenticidade celular pelos laboratórios que cultivam e trabalham com culturas celulares *in vitro*.

Assim, o ICLAC visa centralizar e tornar mais acessíveis as informações sobre os problemas relacionados à cultura de células, popularizando entre os investigadores dados e publicações sobre o tema. Nesse sentido, o grupo gerencia e disponibiliza uma lista de linhagens celulares problemáticas, que reúne informações sobre mais de 400 linhagens incorretamente identificadas. A lista intitulada “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (*Database of Cross-Contaminated or Misidentified Cell Lines*” - DCCMCL) reúne dados de informações já disponíveis, como em artigos publicados, banco de dados de biorrepositórios e do artigo “Lista de células contaminadas” (*List of contaminated cell lines*) mantido na Wikipédia<sup>52</sup>.

A DCCMCL é dirigida pelos pesquisadores: Amanda Capes-Davis, fundadora e pesquisadora honorária do biorrepositório *CellBank* Austrália, Hawkesbury, Austrália, e também, atual presidente da ICLAC; e pelo pesquisador sênior honorário, Ian R. Freshney, do Centro de Oncologia e Farmacologia Aplicada da Universidade de Glasgow, Scotland, UK, especialista na área de cultura celular e também autor de vários livros sobre cultivo de células animais. A lista mais atual, versão 6.8<sup>53</sup>, publicada

---

em Março de 2012 (lista adaptada, vide Anexo), informa problemas de contaminação cruzada e identificação equivocada em 445 linhagens celulares humanas e animais.

Em suma, esse guia poderá auxiliar aos pesquisadores na busca por fontes seguras de linhagens celulares e também informações acerca de linhagens celulares comprometidas.

## **4 Objetivos**

### **4.1 Objetivo geral**

O presente estudo visa analisar e discutir as principais vantagens e limitações do emprego de cultura de células eucariotas *in vitro* para atividades de pesquisa e desenvolvimento na área biomédica.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Apresentar uma perspectiva histórica do desenvolvimento da cultura celular *in vitro*, destacando suas principais características e importância na pesquisa e desenvolvimento na área biomédica.
  2. Caracterizar e dimensionar a problemática da autenticidade de linhagens de células eucariotas utilizadas em experimentação *in vitro*, empregando para tanto a versão 6.8 da DCCMCL<sup>53</sup>.
  3. Discutir alternativas para minimizar os problemas relacionados à autenticidade celular e seu impacto na literatura científica.
-



---

## 5 Material e Métodos

### 5.1 Delineamento geral do estudo

Foi realizada uma análise crítica da versão 6.8 da DCCMCL<sup>53</sup>, que conta com informações sobre 445 linhagens celulares identificadas como problemáticas em termos de autenticidade. Estruturalmente essa base de dados está dividida em duas tabelas (Figura 1). Na primeira são listadas as linhagens celulares com problemas de identificação ou contaminação cruzada, para as quais não se conhecem estoques originais ou autenticados; na segunda tabela, por outro lado, são listadas linhagens celulares para quais há estoques autênticos. Ambas as tabelas são constituídas de oito colunas, cujos dados são: (1) Nome da linhagem celular com problemas (*“Misidentified Cell line”*); (2) organismo-fonte declarado da linhagem celular (*“Claimed Species”*); (3) tipo celular declarado da linhagem (*“Claimed Cell Type”*); (4) nome da linhagem celular constatada/contaminante (*“Contaminating Cell Line”*); (5) organismo-fonte da linhagem constatada/contaminante (*“Actual Species”*); (6) tipo celular da linhagem constatada/contaminante (*“Actual Cell Type”*); (7) pesquisador ou biorrepositório responsável pelo registro de falha de autenticidade (*“Misidentification Reported By”*); (8) referência de publicações para maiores detalhes (*“Reference PubMed ID”*).

---

**Linhagens celulares identificadas equivocadamente ou com contaminação cruzada**

Table 1. Cross-contaminated or Misidentified Cell Lines

Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Misidentification Reported By	Reference PubMed ID
2474/90	Human	Gastric carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	MacLeod et al, 1999	10508494
2563 (MAC-21)	Human	Lung carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	Nelson-Rees et al, 1981	6451928
2957/90	Human	Gastric carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	MacLeod et al, 1999	10508494
3051/80	Human	Gastric carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	MacLeod et al, 1999	10508494
41M	Human	Ovarian carcinoma	OAW 28	Human	Ovarian carcinoma	Wilson et al, 1996	8795574
ACC2	Human	Salivary gland, adenoid cystic carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	Phuchareon et al, 2009; Zhao et al, 2011	19557180, 21868764

①

②

③

④

⑤

⑥

⑦

⑧

**Linhagens celulares identificadas equivocadamente ou com contaminação cruzada onde possam existir estoques autênticos**

Cross-contamination has been reported in the following cell lines but authentic stocks apparently do exist.  
As with any imported cell line check identity on receipt or obtain from authenticated stock, e.g. from a reputable cell bank.

Table 2. Cross-contaminated or Misidentified Cell Lines where Authentic Stock May Exist

Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Misidentification Reported By	Reference PubMed ID
1483	Human	Oral squamous cell carcinoma	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	Zhao et al, 2011	21868764
183	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	Zhao et al, 2011	21868764
207 (EU-2)	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	REH and SUP-B2	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	MacLeod et al, 1999; Drexler et al, 2003	10508494, 12592342
B10X1	Chicken, <i>Gallus gallus</i>	Intestinal cells	Unknown	Pig, <i>Sus scrofa</i>	Unknown	Steube et al, 2011	22193509

FIGURA 1 - Exemplo da estrutura das tabelas que constituem a “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL)<sup>53</sup>. Vide texto para detalhes.

Para fins de análise, foi efetuada correspondência entre linhagens celulares problemáticas e linhagens celulares constatadas (contaminantes encontrados nas culturas), foram categorizadas as informações disponíveis sobre o organismo-fonte (com base em relações filogenéticas) e histogênese das células listadas e também foram descritas as linhagens para as quais existiam estoques autênticos. Os dados originais acrescidos das categorias criadas constituíram novo banco de dados. Para interpretação das informações do banco de dados estabelecido foi realizada análise estatística descritiva. Essa análise visou explorar e sintetizar os dados em grupos de mesma categoria, organizá-los e descrevê-los utilizando representações ilustrativas (tabelas e gráficos). O método aplicado permitiu avaliar a frequência e

correspondências entre as categorias para dimensionar a problemática em torno da autenticação celular.

Adicionalmente foi efetuada revisão bibliográfica na base de dados do *PubMed* do Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (*National Center for Biotechnology Information – NCBI*, Bethesda, EUA) empregando como principais palavras-chaves os termos: Cultura celular (“*Cell culture*”); contaminação cruzada de linhagens celulares (“*Cell line cross-contamination*”); identificação errada de linhagens celulares (“*Cell line misidentification*”); autenticação de linhagens celulares (“*Cell line authentication*”). Os dados considerados relevantes sobre os relatos de linhagens contaminadas ou identificadas incorretamente foram selecionados. Buscaram-se também, informações sobre trabalhos recentes publicados utilizando-se de linhagens celulares impróprias para pesquisa biomédica. Por fim, foi realizada uma busca bibliográfica com perspectiva histórica sobre o emprego de culturas celulares.

Além do levantamento de dados na literatura, foi realizada uma prospecção ativa de informações disponíveis em sítios da Internet dos principais biorrepositórios, como a ATCC<sup>28</sup>, DSMZ<sup>29</sup>, JCRB<sup>30</sup>, RIKEN<sup>31</sup> e ECACC<sup>51</sup>.

---

---

## 6 Resultados

### 6.1 Retrospectiva: autenticidade de células eucariotas cultivadas *in vitro*

Inicialmente o estabelecimento da técnica de cultivo celular foi acompanhado de muitos percalços (e.g., contaminação por vírus, micoplasmas, bactérias e fungos). Invariavelmente essas dificuldades estavam relacionadas ao desconhecimento sobre cuidados mínimos e infraestrutura básica requerida para o cultivo de células eucariotas em laboratórios. Nesse sentido, no início da década de 20, uma importante contribuição para o desenvolvimento da cultura celular foi efetuada por Carrel (1873 - 1944), que propôs procedimentos rigorosos para o manuseio de células *in vitro*<sup>54</sup>. Com o tempo esses procedimentos vieram a compor a denominada “técnica asséptica”, que possibilita manter as culturas livres de contaminação microbiana<sup>3</sup>.

Além da contaminação microbiana, há também a contaminação cruzada, em que, linhagens celulares são contaminadas quando uma linhagem estrangeira é inadvertidamente introduzida na cultura, por exemplo, pelo compartilhamento inadequado de reagentes, pipetas e pela manipulação de múltiplas culturas ao mesmo tempo sem os devidos cuidados<sup>32</sup>.

A maioria dos laboratórios que utilizam células eucariotas cultivadas *in vitro* para pesquisa e desenvolvimento mantém diversas linhagens celulares estocadas e em cultivo. Por essa razão, esses laboratórios estão propensos a problemas relacionados a contaminações cruzadas ou erros de identificação. Dentre as causas desses problemas estão a falta de atenção, negligência ou inépcia dos operadores, má rotulagem do material, falta de registros adequados, emprego de nomenclatura não padronizada, etc.<sup>55</sup>. Esses fatores prejudicam e podem até mesmo invalidar os resultados da pesquisa que nelas se baseiam<sup>56, 57</sup>. O problema se propaga e amplifica quando linhagens celulares estabelecidas em um laboratório são doadas a outros grupos sem a devida autenticação.

---

---

O estabelecimento da linhagem Hela *in vitro* (1952) foi seguido da geração de inúmeras outras culturas celulares humanas e animais. Nesse primeiro momento, não havia normativas claras sobre o rigor requerido para a manipulação das células, tampouco registros laboratoriais adequados sobre as culturas. A autenticidade das linhagens celulares era uma preocupação essencialmente inexistente. Foi nesse contexto, entretanto, que Gey disponibilizou as células HeLa para todos os pesquisadores interessados; e igualmente, assim também procederam muitos dos que estabeleceram outras linhagens celulares<sup>6, 58</sup>. O compartilhamento de culturas celulares entre laboratórios sem a devida validação, ainda ocorre.

Evidências sobre identificação equivocada e contaminação de culturas celulares acumulam-se nos últimos 50 anos, o que fez emergir um intenso debate na comunidade científica<sup>35</sup>. Estima-se que 18-36% de todos os experimentos empregando linhagens celulares cultivadas têm a credibilidade comprometida por problemas dessa natureza<sup>59</sup>. Os problemas com a autenticidade das células eucariotas utilizadas em experimentos *in vitro* comprometem os resultados gerados e sua interpretação, posto que as propriedades biológicas das células empregadas diferem das propriedades originalmente esperadas<sup>60</sup>.

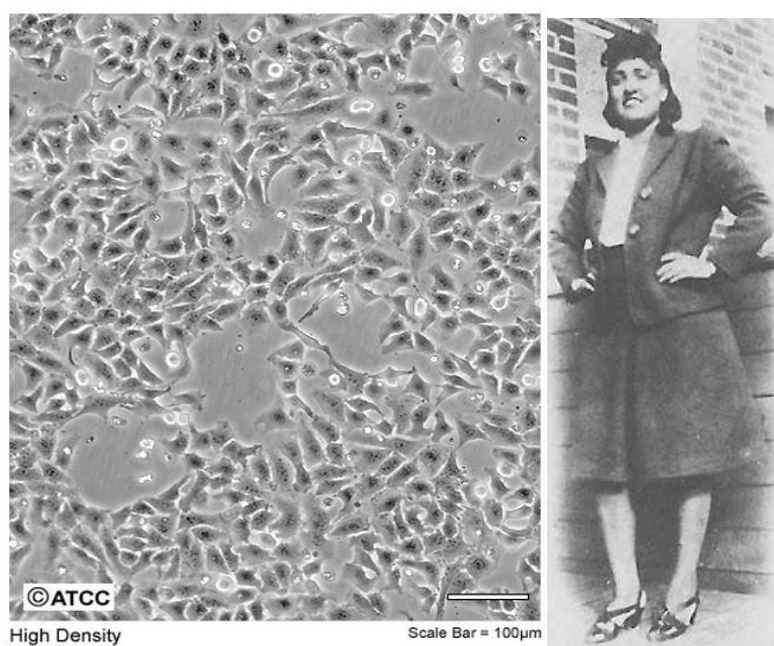
## 6.2 Primeiras manifestações sobre a validade de linhagens celulares

Os primeiros relatos à comunidade científica de contaminação e identificação equivocadas de linhagens celulares foram feitos por Gartler (1967), que distinguiu entre linhagens humanas com base na análise de expressão de isoenzimas<sup>61</sup>. Nesse estudo foi relatada a contaminação de 18 linhagens que pertenciam a um biorrepositório, entre elas as células HEP-2 (carcinoma epidermóide de laringe), KB (carcinoma epidérmico de boca), Chang liver (tecido hepático normal), Int-407 (tecido de intestino normal de embrião) e células WISH (tecido de âmnio normal). Todas continham marcadores

---

cromossômicos de HeLa, de modo que foram supostamente estabelecidas com contaminação.

HeLa são células vigorosas e de crescimento robusto, sobrepondo-se a uma outra cultura celular com facilidade<sup>62</sup>(Figura 2). No início da década de 80, Nelson-Rees também observou contaminação por células HeLa em mais de 40 diferentes culturas, alertando a comunidade sobre a gravidade do problema<sup>63</sup>.



**FIGURA 2** - Foto microscópica de Células HeLa. (Fonte: ATCC<sup>64</sup>). À direita, Henrietta Lacks. (Fonte: City Paper<sup>65</sup>).

Outro exemplo de contaminação cruzada de linhagens celulares envolve células ECV-304, amplamente utilizadas como modelo de tecido endotelial. Células ECV-304 são uma alternativa às células endoteliais de veia umbilical humana (*Human Umbilical Vein Endothelial Cells* - HUVECs). Métodos de DNA *fingerprinting* permitiram demonstrar que alguns laboratórios que supunham utilizar ECV-304 lidavam, em verdade, com células T-24, uma das linhagens mais antigas e de melhor crescimento dentre as derivadas de carcinoma de bexiga<sup>66</sup>. Análises de DNA *fingerprinting* também demonstraram que a linhagem de mama MCF-7/AdrR (renomeada como NCI/ADR-RES) é na verdade uma linhagem de câncer de ovário OVCAR-8<sup>67</sup>.

Até que as devidas providências sejam tomadas no tocante à adequada identificação e autenticação das linhagens celulares empregadas em pesquisa, pode-se esperar que situações semelhantes a essas continuem a ser documentadas.

### 6.3 Autenticidade de culturas celulares: dimensão atual da problemática

#### 6.3.1 Dimensão com base em dados da Coleção Americana de Cultura de Tecidos (ATCC)

A caracterização e a autenticação celular faz parte dos procedimentos de rotina dos biorrepositórios. A ATCC, por exemplo, realiza a validação de linhagens por meio de PCR multiplex para amplificação simultânea de oito *loci* STRs polimórficos, acrescido da amplificação do segmento gênico da amelogenina para a determinação de sexo. O resultado desses experimentos permite concluir que algumas linhagens não correspondem às informações prestadas pelo depositante.

É notório o reconhecimento da contaminação cruzada de linhagens celulares por células HeLa ocorrendo desde 1967<sup>61</sup>. Com base na análise de STRs apresentada no Quadro 1, por exemplo, é possível notar que os perfis moleculares das linhagens HEp-2 e KB revelaram-se idênticos aos de HeLa.

**QUADRO 1** - Resultados da análise dos perfis de STRs de duas linhagens celulares descritas como contaminadas por HeLa a mais de 50 anos.

Lócus	HeLa ATCC CCL-2*	HEp-2 ATCC CCL-23*	KB ATCC CCL-17*
D5S818	11,12	11, 12	11,12
D13S317	12, 13.3	12, 13.3	12, 13.3
D7S820	8, 12	8, 12	8, 12
D16S539	9, 10	9, 10	9, 10
vWA	16, 18	16, 18	16, 18
TH01	7	7	7
Amelogenina	X	X	X
TPOX	8, 12	8, 12	8, 12
CSF1PO	9, 10	9, 10	9, 10

\*Código de acesso às informações do material biológico (ATCC® Number). Quadro criado a partir de dados disponível no sítio da ATCC na Internet<sup>64</sup>.

No Quadro 2 estão indicadas as células que foram supostamente estabelecidas com contaminação por HeLa, compartilhando com esta as mesmas propriedades (e.g.,

marcadores cromossômicos, padrões de isoenzimas e perfil de DNA *fingerprinting*). Trata-se, portanto, de linhagens que não apresentam as propriedades biológicas descritas na ocasião de seu suposto estabelecimento em laboratório. Assim sendo, conclui-se que não são modelos fidedignos para a pesquisa biomédica.

**QUADRO 2** - Linhagens celulares derivadas de HeLa e impróprias para emprego como modelos biológicos

Linhagem celular	Tipo celular derivado originalmente	Cód. ATCC <sup>1</sup>	PubMed ID <sup>2</sup>
L132	Tecido embrionário de pulmão	CCL-5	8563708
Int-407	Tecido embrionário normal de intestino	CCL-6	13475808, 566722
Chang liver	Tecido normal de fígado	CCL-13	13237268
KB	Carcinoma epidérmico de boca	CCL-17	13254761
Clone 1-5c-4	Conjuntiva normal (Wong-Kilbourne (D) de Chang)	CCL-20.2	13786478, 13237268
AV-3	Derivado de âmnio normal	CCL-21	8985321
HEp-2	Carcinoma epidermóide de laringe	CCL-23	13261081, 3180844
WISH	Derivado de âmnio normal	CCL-25	13712490
FL	Derivado de âmnio normal	CCL-62	13408317

\*Modificado com base no quadro disponível na página ATCC<sup>48</sup>(ATCC-site misidentified). <sup>1</sup>Código de catálogo do material biológico no biorepositório da ATCC. <sup>2</sup>Código de acesso ao artigo indexado no *PubMed* – NIST.

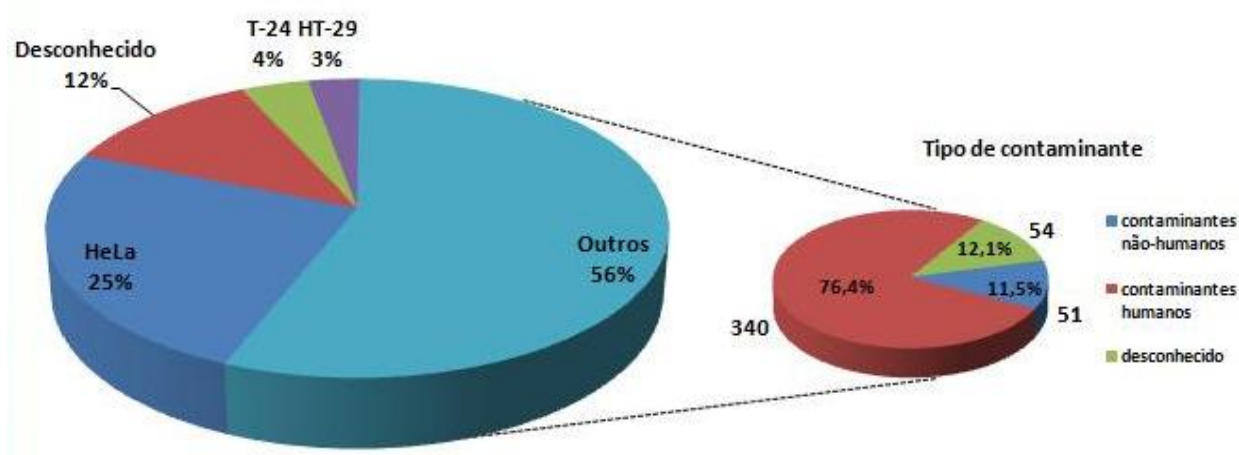
### 6.3.2 Dimensão com base em dados da DCCMCL<sup>53</sup>

A análise das informações das 445 linhagens celulares humanas e animais com problemas de autenticidade listadas na DCCMCL (versão 6.8) revelou 110 (25%) ocorrências de contaminações por HeLa, 54 (12,1%) por células desconhecidas, 19 (4%) por T-24 e 14 (3%) por HT-29 (Figura 3). Nessa listagem, foram ainda identificadas contaminações envolvendo 119 linhagens distintas de HeLa, T-24 e HT-29. A linhagem T-24 já foi previamente mencionada; células HT-29, por outro lado, foram originalmente descritas como derivadas de um adenocarcinoma de cólon humano, tendo sido utilizadas como modelo para estudo de fatores envolvidos na diferenciação de células epiteliais<sup>68</sup>. Detalhes das ocorrências de contaminação identificadas na DCCMCL (versão 6.8) são apresentados na Tabela 1.

Contaminações intra-espécie – notadamente de linhagens humanas – são a maior parte das contaminações cruzadas listadas (340; 76,4%); apenas 51/445



(11,5%) contaminantes listados são derivados de outros organismos (contaminação inter-espécies) (Figura3).



**FIGURA 3** - Informações de contaminações cruzadas e identificações equivocadas nas 445 linhagens celulares listadas na "Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas" (DCCMCL)<sup>53</sup>

**TABELA 1** - Ranking das 12 linhagens contaminantes mais frequentemente encontradas nas culturas celulares descritas na "Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas" (DCCMCL)<sup>53</sup>.

Ranking	Linhagem celular contaminante <sup>1</sup>	Ocorrências <sup>2</sup>
1°	▪ HeLa	110 (24,7%)
2°	▪ Desconhecida <sup>3</sup>	54 (12,1%)
3°	▪ T-24	19 (4,3%)
4°	▪ HT-29	14 (3,1%)
5°	▪ T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN ▪ K-562	10 (2,2%)
6°	▪ M14 ▪ U-937 ▪ CCRF-CEM	9 (2,0%)
7°	▪ OCI/AML2 ▪ PC-3	8 (1,8%)
8°	▪ UM-SCC-1 ▪ Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 ou Hcu-39 ▪ SW-480, SW-620	7 (1,6%)
9°	▪ HL-60	6 (1,3%)
10°	▪ U-251 MG ▪ TPC-1 ▪ TE-2, TE-3, TE-12 ou TE-13	5 (1,1%)
11°	▪ SK-HEP-1 ▪ HepG2 ▪ REH	4 (0,9%)
12°	▪ Jurkat ▪ OMK-210 ▪ Identificação incorreta <sup>4</sup>	3 (0,7%)

<sup>1</sup>Múltiplas nomenclaturas se referem a linhagens geneticamente idênticas. <sup>2</sup>Número de ocorrências para cada linhagem indicada no ranking.

<sup>3</sup>Na DCCMCL., inclui 50 ocorrências descritas como "Desconhecido" ("Unknown") e 4 como "Desconhecido, não equivale a outra linhagem celular do mesmo doador" ("Unknown, does not match other cell line from same donor").<sup>4</sup>Na DCCMCL., referido como "Nome correto, tipo celular equivocado" ("Correct name, incorrect cell type").

Na análise dos dados da DCCMCL foram identificados padrões recorrentes relacionadas às características das linhagens celulares. Para cada linhagem listada, foi efetuada a categorização dos dados relacionados ao organismo-fonte e ao tipo celular, tanto declarado quanto constatado (vide Anexo).

As categorias criadas para os organismos-fonte foram: “Humano”; “Mamífero não-humano” (inclui linhagens celulares estabelecidas de grupos animais como os murinos, porcos, cães e macacos); “Vertebrados” (outras espécies vertebradas do filo dos cordados exceto mamíferos, como peixes, anfíbios, répteis e aves); e “Artrópodes” (inclui crustáceos, quelicerados e insetos). Observou-se decréscimo no número de linhagens celulares identificadas como humanas, tal que passaram de 94,8% declaradas para 89,2% constatadas. Por outro lado, em relação às linhagens de mamíferos não-humanos, passaram de 3,2% declaradas para 9,0% constatadas. (Tabela 2).

**TABELA 2** – Frequência das linhagens celulares alegadas e constatadas de acordo com a categorização dos organismos-fonte, com base na “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL)<sup>53</sup>

<b>Classificação da espécie</b>	<b>Organismo declarado</b>	<b>Organismo constatado</b>
<b>Humano</b>	<b>422 (94,8%)</b>	<b>397 (89,2%)</b>
<b>Mamífero não-humano</b> (murino, porco, cão e macaco)	<b>14 (3,2%)</b>	<b>40 (9%)</b>
<b>Vertebrado</b> (peixes, anfíbios, répteis e aves)	5 (1,1%)	3 (0,67%)
<b>Artrópode</b> (crustáceos, quelicerados e insetos)	4 (0,9%)	3 (0,67%)
<b>Desconhecido</b>	0	2 (0,4%)

Em relação ao tipo celular para as 445 linhagens listadas na DCCMCL, 50 (11,2%) linhagens passaram a ser categorizadas como “desconhecidas” (Tabela 3). Adicionalmente, linhagens identificadas como “tecido normal” passaram de 92 (20,7%) para 24 (5,4%), no que se refere à informação declarada e a constatada, respectivamente.

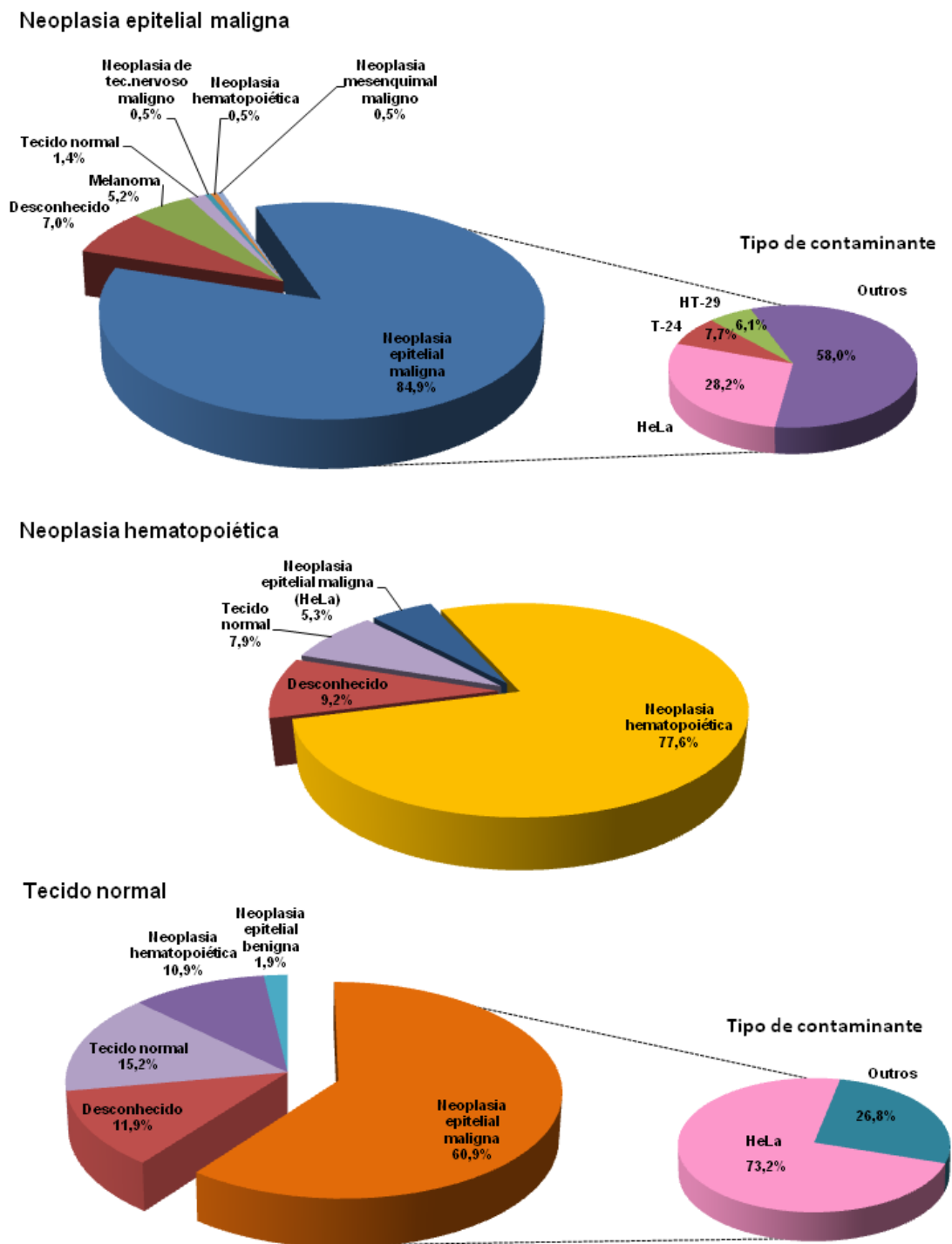
Digno de nota, mudanças consideráveis foram notadas em relação às linhagens categorizadas como “neoplasia epitelial maligna” (carcinomas e adenocarcinomas, majoritariamente), que constituem a maior parte das linhagens da DCCMCL. Nessa categoria, o número de linhagens passou de 213 (47,8%) declaradas para 263 (59,1%) constatadas, um aumento percentual de 23,5% (Tabela 3).

**TABELA 3** – Frequência das linhagens celulares alegadas e constatadas de acordo com a categorização do tipo celular com base na “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL)<sup>53</sup>.

Classificação da histogênese	Tipo celular relatada	Tipo celular atual
Melanoma	8 (1,8%)	12 (2,7%)
Neoplasias de tecido nervoso		
• Benignas	1 (0,2%)	1 (0,2%)
• Malignas	21 (4,7%)	9 (2,0%)
Neoplasia embrionária maligna	2 (0,4%)	0 (0%)
Neoplasias epiteliais		
• Benignas	8 (1,8%)	2 (0,4%)
• <b>Malignas</b>	<b>213 (47,8%)</b>	<b>263 (59,1%)</b>
<b>Neoplasia hematopoiética</b>	<b>76 (17%)</b>	<b>71 (15,9)</b>
Neoplasias mesenquimais		
• Benignas	1 (0,2%)	1(0,2%)
• Malignas	10 (2,2%)	7 (1,6%)
<b>Tecido normal</b>	<b>92 (20,7%)</b>	<b>24 (5,4%)</b>
Ignorados		
• Não especificado	13 (2,9%)	5 (1,1%)
• <b>Desconhecido</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>50 (11,2%)</b>

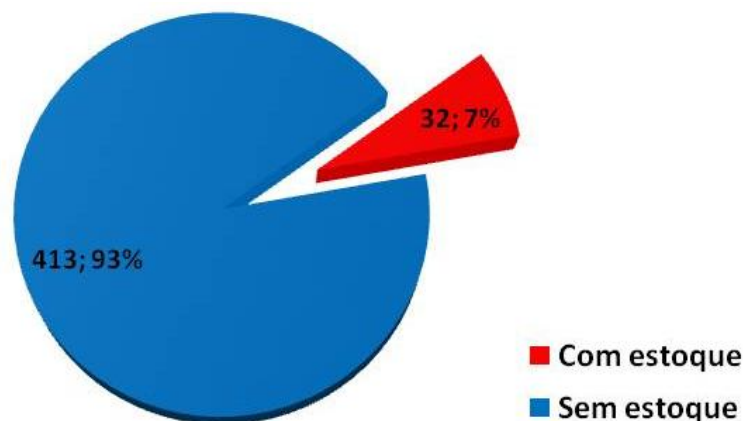
Das 213 linhagens celulares categorizadas como “neoplasia epitelial maligna”, 181 (84,9%) foram reconhecidas como outras linhagens de mesma categoria, notadamente HeLa (adenocarcinoma), T-24 (carcinoma) e HT-29 (adenocarcinoma), representando coletivamente 42% das linhagens constatadas. Igualmente, a maioria das linhagens celulares agrupadas como “neoplasia hematopoiética” (56/76, 77,6%) permaneceu também na mesma categoria, embora as linhagens não tenham sido reconhecidas como sendo aquelas originalmente declaradas; nesse grupo, 4/76 (5,3%) linhagens foram reconhecidas como HeLa (Figura 4).

Digno de nota, das 92 linhagens celulares originalmente declaradas como linhagens de “tecido normal”, constatou-se que 56 (60,9%) eram em verdade, linhagens de neoplasias epiteliais malignas, sendo que 41 (73,2%) eram HeLa (Figura 4).



**FIGURA 4** – Discriminação das linhagens celulares problemáticas categorizadas com base no tipo celular declarado, em relação ao tipo celular constatado. (Vide texto).

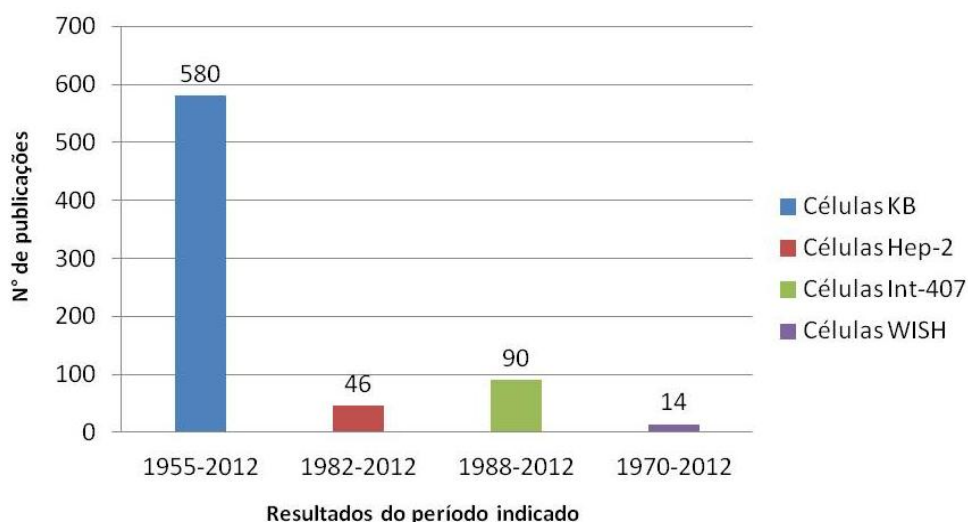
Por fim, os dados da DCCMCL demonstram inexistência de estoques autênticos para a vasta maioria das linhagens celulares (93% - Figura 5).



**FIGURA 5** - Linhagens celulares onde possam existir estoques originais e/ou autênticos. Informações obtidas da DCCMCL<sup>53</sup>.

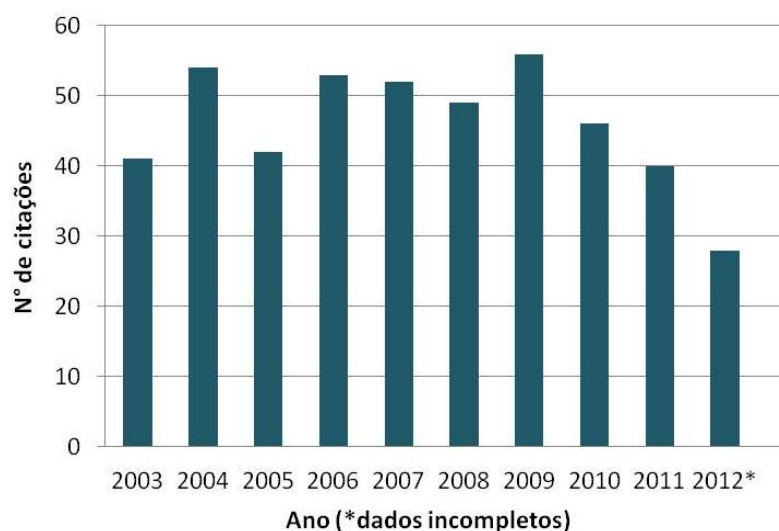
### 6.3.3 Dimensão com base em dados bibliográficos

Empregando a base de dados *PubMed*, do *NCBI*, foram levantadas publicações mencionando linhagens celulares reconhecidamente contaminadas. Em busca com o termo “*KB human squamous cell carcinoma*” obteve-se 580 registros de artigos publicados de 1955 (quando a linhagem celular foi estabelecida)<sup>69, 70</sup> até Novembro de 2012 (data do levantamento dos dados). A Figura 6 apresenta esse resultado acrescido aos obtidos seguindo-se o mesmo procedimento com os termos “*HEp-2 human epidermoid carcinoma of the larynx cell lines*”, “*Int-407 intestinal cell lines*” e “*WISH normal amnion cell lines*”, para linhagens HEp-2, Int-407 e WISH, respectivamente, todas identificadas como contaminadas por HeLa.



**FIGURA 6** - Apresentação do valor absoluto de artigos publicados referindo-se às linhagens celulares derivadas de HeLa. (Vide texto). Dados compilados da base de dados do *PubMed*, *NCBI*.

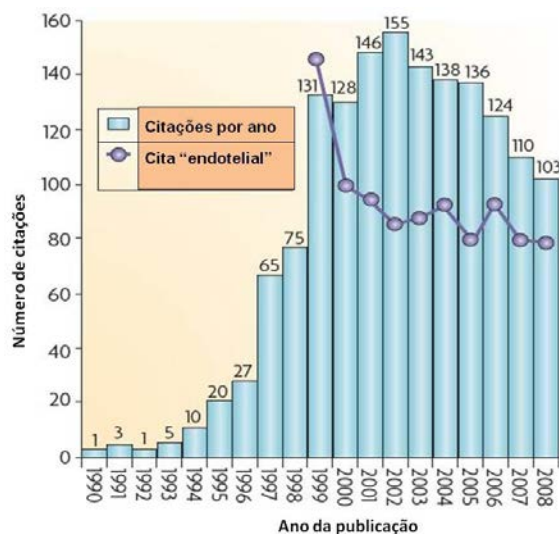
No trabalho apresentado por Capes-Davis em Outubro de 2012, demonstrou-se a frequência com que a linhagem celular KB é inapropriadamente citada em artigos publicados. Num período de 10 anos (2003-2012), a linhagem KB é citada mais de 460 vezes (Figura 7).



**FIGURA 7** - Número de citações utilizando linhagens celulares KB inadequadamente, de acordo com Capes-Davis, 2012<sup>71</sup>.

Em trabalho publicado por Masters em 2010, foi relatada a frequência com que publicações científicas citam a linhagem ECV-304 como modelo de células endoteliais,

com destaque para as citações ocorrendo após o conhecimento de contaminação por células T-24 em 1999 (Gráfico de linha). Os resultados estão indicados na Figura 8<sup>35</sup>.



**FIGURA 8** - Número de citações utilizando-se erroneamente de linhagens ECV-304 como modelos de células endoteliais, relatadas como contaminadas por células T-24. Informações obtidas dos artigos publicados por MacLeod, 2008<sup>72</sup>, e Masters, 2010. Figura adaptada de Masters, 2010<sup>35</sup>.

## 7 Discussão

O presente estudo buscou abranger os principais elementos que compõe o atual problema de autenticidade de linhagens celulares utilizadas em experimentação *in vitro* na área biomédica, na expectativa de explicitar sua gravidade e encontrar soluções para minimizar os problemas relacionados a culturas celulares.

É recente a atenção da comunidade científica para o problema da contaminação e identificação equivocada de linhagens celulares<sup>73, 58</sup>. Embora cada vez mais revistas científicas de prestígio estejam exigindo comprovação experimental da identidade das linhagens nos estudos submetidos para publicação<sup>74, 75, 76</sup>, o número de periódicos que consideram este um fator essencial para submissão ainda é restrito. A fim de estabelecer diretrizes que permitam melhor conhecimento e controle sobre o problema, alguns pesquisadores tem se mobilizado, seja na forma de grupos voluntários ou em iniciativas como o ICLAC.

---

A análise de DNA *fingerprinting* de STRs polimórficos é considerada padrão-ouro para a autenticação de culturas celulares. No entanto, existem alguns cuidados a serem tomados quando se avalia os padrões de STRs de culturas celulares obtidas de amostras tumorais ou de culturas que sofreram transformação *in vitro*. Esses tipos de culturas são genotipicamente e fenotipicamente instáveis (e.g., por causa da instabilidade dos microssatélites e perda de heterozigosidade), o que pode propiciar considerável heterogeneidade na cultura celular.

Deste modo, os bancos de dados de perfis de STRs consideram que uma similaridade de 80% é aceitável e garantem a validação das células<sup>32, 49</sup>. Adicionalmente, tem-se avançado no sentido de se criarem sistemas computadorizados com algoritmos que levam em conta a instabilidade intrínseca de algumas linhagens celulares na avaliação comparativa do resultado de um *locus* ou padrão de STRs. Algoritmos com essas características devem propiciar a validação de uma linhagem celular mesmo frente à possibilidade de alterações genéticas associadas ao tempo de cultivo ou a outros fatores<sup>77, 78</sup>. Assim, a integridade das culturas celulares é comprometida por alterações cromossômicas, pelas condições de cultivo da célula, como também por equívocos na identificação e contaminação cruzada.

A cultura de células-tronco como descrito anteriormente, é particularmente importante para a medicina regenerativa e a engenharia de tecidos. Por outro lado, tem-se relatado que essas células podem ter papel importante na transformação celular e desenvolvimento do câncer<sup>79</sup>. Notam-se estudos que indicam que o câncer gástrico pode ser proveniente de células derivadas da medula óssea, e que os osteossarcomas podem ser derivados a partir de MSC. Além disso, vários relatórios mostram que MSC relacionam-se com o crescimento tumoral e o desenvolvimento de metástases *in vivo*<sup>80</sup>.

Outra questão relacionada à MSC envolve a controvérsia quanto a sua transformação espontânea *in vitro*. Alguns grupos de pesquisa publicaram resultados

---



---

nos quais conseguiram realizar a transformação de MSC *in vitro* de células derivadas de tecido adiposo e de medula óssea. No entanto, ao realizar a validação celular, observou-se contaminação com linhagens celulares humanas, notadamente fibrossarcomas, osteossarcomas e gliomas. A análise de DNA *fingerprinting* revelou que das linhagens de MSC transformadas, em dois dos laboratórios envolvidos, nenhuma apresentou perfis moleculares correspondentes ao tecido original<sup>80</sup>.

Apesar dos esforços para conscientização da comunidade científica, ainda é significativo o número de trabalhos publicados baseados em linhagens celulares equivocadas, o que compromete a fidedignidade dos resultados obtidos e as conclusões geradas. Com base em dados da literatura é explícito que várias linhagens celulares supostamente estabelecidas devem ser mais apropriadamente classificadas como variantes de HeLa. Isso se aplica às linhagens HEp-2, KB, Chang liver, WISH, AV3, FL, Int-407, L132, Clone 1-5c-4 (Quadro 2), além de TuWi (epitélio renal normal), EICo (carcinoma mamário); HPC36M, EB33 e MA160 (linhagens de câncer de próstata), e Detroit 98 (médula óssea esternal)<sup>81</sup>.

As ocorrências listadas na DCCMCL (versão 6.8), destacam HeLa, T-24 e HT-29 como os três principais contaminantes nas culturas (25%, 4% e 3%, respectivamente); além disso, 12,1% das contaminações foram atribuídas a células desconhecidas. A impossibilidade de se indicar a verdadeira origem de uma linhagem celular é preocupante, visto que a interpretação dos resultados gerados *in vitro* é estritamente dependente das propriedades biológicas das células utilizadas.

Avaliação da DCCMCL permitiu concluir que a maior causa das contaminações se deve a linhagens celulares humanas e apenas 11,5% ocorreram de contaminações inter-espécies (Figura 3). Nenhuma alteração substancial foi observada em relação a linhagens categorizadas como provenientes de artrópodes (crustáceos, quelicerados e insetos) e vertebrados (peixes, anfíbios, répteis e aves). A partir da análise comparativa

---

---

entre a frequência de linhagens celulares declaradas e constatadas, verificou-se que concomitante à redução do número de espécies humanas encontradas após a validação das linhagens (de 94,8% para 89,2%) observou-se aumento no número de linhagens de mamíferos não-humanos (de 3,15% para 9,0%).

Esses resultados demonstram a contaminação de linhagens humanas com células de mamíferos não-humanos. Anteriormente, já foi descrito que contaminações entre linhagens humanas representaram a maior parte dos problemas relatados. Nesse sentido, vale lembrar algumas limitações das técnicas de validação utilizadas, como a análise de isoenzimas, método considerado padrão para a identificação de espécies. Essa técnica possui uma baixa sensibilidade para detecção de contaminação cruzada, detectando contaminantes que representem mais de 25% da população celular total, além de ser laboriosa, cara e de difícil interpretação<sup>82</sup>. O método de DNA *fingerprinting* também é limitado pela capacidade de análise de um número restrito de espécies (e.g., humanos e murinos). Por essas razões, é plausível supor que o número de contaminação inter-espécies pode estar subestimado, e com o agravante de que a detecção de contaminação entre espécies estreitamente relacionadas pode sequer estar sendo notada.

Os resultados revelaram ainda contaminação significativa (60,9%) de linhagens categorizadas como “tecido normal” por linhagens de neoplasias epiteliais malignas. Posto que se trate de modelos biológicos totalmente distintos, essa observação chega a ser alarmante. Células normais em geral são diplóides, exibem capacidade limitada de divisão celular em cultura, respondem a sinais inibitórios do meio, permanecendo em monocamada, e têm citoesqueleto bem organizado. Células malignas, por outro lado, sofrem uma variedade de alterações biológicas, como aneuploidia, desregulação do controle de crescimento e proliferação celular, desorganização do citoesqueleto e da morfologia, perda de dependência de ancoragem e inibição por contato<sup>83, 84</sup>.

---

---

Em trabalho publicado por Schweppe e colaboradores (2008), foi realizada autenticação celular de um painel com 40 linhagens celulares de carcinoma de tireoide de fontes variadas (laboratórios que estabeleceram a linhagem, biorrepositórios e doadores voluntários). Foram observados problemas de autenticidade em 42,5% das culturas, sendo que a maioria era de contaminação por células HT-29 (adenocarcinoma de cólon). A linhagem HT-29 foi estabelecida em 1964, antes do estabelecimento de linhagens de carcinoma de tireoide, de modo que é sugerido que essas linhagens de tireoide com problemas tenham sido estabelecidas com contaminação cruzada<sup>85</sup>.

Células KB são frequentemente citadas erroneamente como sendo os principais modelos de neoplasias epiteliais malignas de região oral e maxilofacial. É possível que alguns pesquisadores não encontrem referências existentes para o alerta de contaminação cruzada de algumas linhagens de difícil acesso, enquanto outros simplesmente são negligentes e ignoram os alertas publicados. De qualquer modo, investigadores que não realizam uma busca ativa por dados sobre a autenticidade de suas células, ou que adquirem células de laboratórios que não realizam a autenticação periódica de suas linhagens criopreservadas, são potenciais disseminadores de linhagens com problemas de autenticidade.

Em 1990, Takahashi e colaboradores relataram o estabelecimento da linhagem celular denominada ECV-304, que foi amplamente utilizada nos anos seguintes como modelo de células endoteliais. No entanto, em 1999, foi relatado que ECV-304 era resultado de contaminação por células T-24, linhagem estabelecida em 1970. A análise de DNA *fingerprinting* verificou a compatibilidade dos perfis moleculares entre essas células e os resultados foram confirmados pelos principais biorrepositórios (ATCC, ECACC e JCRB) que mantinham essas células em suas coleções. Curiosamente, alguns estudos relatam que a linhagem ECV-304 ainda pode ser utilizada como modelo endotelial, pois o seu contaminante, a linhagem T-24 pode ter algumas características

---

---

endoteliais<sup>86</sup>. É notória a frequência de estudos publicados citando a utilização de linhagens ECV-304 como modelos de células endoteliais, pós-reconhecimento da contaminação por T-24 (Figura 8).

A citação de ECV-304 como modelo endotelial continuou ininterruptamente por uma década após o relato de contaminação em 1999 e declinou após 2009. Chama a atenção que a maior parte das publicações era de revistas do Sudeste asiático<sup>87</sup>, talvez por motivos sócio-políticos, as informações não tenham sido difundidas naquela região na época do relato da contaminação, e só recentemente a publicidade negativa e o alerta se tornaram acessíveis àquela comunidade.

No trabalho publicado por van Bokhoven e colaboradores (2001), verificou-se que as linhagens celulares TSU-PR1 e JCA-1, supostamente derivadas de carcinoma de próstata, foram estabelecidas também com contaminação por T-24. TSU-PR1 e JCA-1 foram originalmente descritas em 1987 e 1990, respectivamente. A observação de que essas linhagens possuíam mutações em *TP53* e *Ha-RAS* idênticas às de T-24 ensejou a preocupação sobre sua autenticidade<sup>88</sup>.

Buehring e colaboradores (2004) realizaram inquérito junto à comunidade científica para determinar quantos pesquisadores estavam usando variantes de HeLa cientes da verdadeira identidade dessas células, bem como quantos estavam usando métodos disponíveis para assegurar a autenticidade da linhagem celular utilizada. Foram 484 entrevistados de 48 países, incluindo pesquisadores, pós-graduandos e técnicos em cultura celular. Desses, 32,4% usavam células HeLa e seus derivados conscienciosamente, enquanto 9,5% usavam essas linhagens sem conhecimento dos problemas relacionados a autenticidade celular. Observaram ainda que 735/2081 (35,3%) das linhagens indicadas nos questionários foram obtidas de outro laboratório. Digno de nota foi a observação de que 202 (45,7%) dos 442 respondentes, relataram que não realizavam nenhum teste de autenticação celular. De modo geral, esse estudo

---

---

revela a utilização negligente de linhagens derivadas de HeLa, bem como compartilhamento de linhagens entre laboratórios no qual a procedência de cultivo é incerto e o alto número de pessoas que não realizam a validação celular<sup>89</sup>.

O compartilhamento de materiais biológicos entre laboratórios ainda é habitual. Ao mesmo tempo em que foi e ainda é fundamental para o avanço das ciências biomédicas, essa ampla distribuição de linhagens celulares sem a devida validação, não deve entrar no contexto benéfico para pesquisa, posto que esse compartilhamento indiscriminado teve e tem papel de destaque na crise vigente de confiabilidade nos resultados baseados em cultura de células *in vitro*.

Em síntese, é possível que durante os 50 anos que se sucederam após o primeiro relato de problemas de autenticidade de linhagens celulares (Gartler, 1967)<sup>61</sup>, o problema tenha persistido e se agravado. A modificação da postura de investigadores individuais e grupos de pesquisa, bem como os esforços despendidos por biorrepositórios e Instituições como o ICLAC, devam caminhar no sentido de propiciar maior adesão a critérios mais rigorosos para o uso de linhagens celulares para experimentação em pesquisa biomédica. Essa postura pode ser significativamente estimulada com a obrigatoriedade de validação de linhagens celulares para fins de financiamento por agências de fomento e submissão de trabalhos para publicação em periódicos científicos.

---

---

## 8 Conclusão

Com relação à importância do cultivo celular *in vitro* para a pesquisa biomédica e a atual dimensão da problemática de autenticação de linhagens celulares, os dados apresentados neste trabalho permitem concluir que:

- Inicialmente, o desenvolvimento da cultura celular *in vitro* foi acompanhado pelo desconhecimento de cuidados mínimos e infraestrutura básica necessária para o cultivo de células em laboratórios; pela inexistência de diretrizes claras sobre o rigor requerido para a manipulação e compartilhamento de células; como também pela falta de registros laboratoriais adequados e a não implementação de técnicas de validação. Esses fatores levaram à atual problemática que compromete a fidedignidade e a credibilidade de estudos utilizando linhagens celulares em pesquisa biomédica.
  - Contaminações envolvendo linhagens celulares humanas representam a maior parte dos problemas observados (89,2%), porém por haver uma limitação nas técnicas de análise, o valor estimado de contaminações entre espécies animais pode não estar sendo representada realmente.
  - A problemática das contaminações envolvendo modelos biológicos totalmente distintos é preocupante. Por exemplo, foram relatadas contaminações de linhagens celulares originadas de tecido normal por linhagens de neoplasias epiteliais malignas, sendo em sua maioria causadas por HeLa.
  - Número significativo de estudos utilizando linhagens celulares não validadas ainda são encontrados na literatura biomédica.
  - É fundamental que laboratórios monitorem periodicamente as culturas celulares, implementando a validação de suas linhagens com base em métodos como de STRs polimórficos. Adicionalmente, deve-se buscar obter linhagens celulares autênticas fornecidas por biorrepositórios ou fontes confiáveis.
-

## 9 Anexo

**QUADRO 3** - Apresentação dos dados originais da “Base de dados de linhagens celulares com contaminação cruzada ou equivocadamente identificadas” (DCCMCL) acrescidos das categorias criadas para o seguimento do estudo.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
1483*	Human	Oral squamous cell carcinoma	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
183*	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
207 (EU-2)*	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	REH and SUP-B2	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
2474/90	Human	Gastric carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
2563 (MAC-21)	Human	Lung carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
2957/90	Human	Gastric carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
3051/80	Human	Gastric carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
41M	Human	Ovarian carcinoma	OAW 28	Human	Ovarian carcinoma	8795574	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ACC2	Human	Salivary gland, adenoid cystic carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	19557180, 21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ACC3	Human	Salivary gland, adenoid cystic carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	19557180, 21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ACCM	Human	Salivary gland, adenoid cystic carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	19557180, 21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ACCNS	Human	Salivary gland, adenoid cystic carcinoma	Unknown	Mouse	Unknown	19557180	Humano	N.Ep. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
ACCS	Human	Salivary gland, adenoid cystic carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	19557180	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ADLC-5M2	Human	Lung carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
<i>Aedes aegypti</i> , Suitor's clone	Mosquito	Not specified	Unknown	Moth, <i>Antheraea eucalypti</i>	Not specified	4402510, 6451928	Artrópode	Não especificado	Artrópode	Não especificado
<i>Aedes vexans</i> culture	Mosquito	Not specified	Unknown	Moth, <i>Antheraea eucalypti</i>	Not specified	4402510, 6451928	Artrópode	Não especificado	Artrópode	Não especificado
AG-F	Human	Lymphoma, Hodgkin	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
AKI	Human	Melanoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	16643607	Humano	Melanoma	Humano	N.Ep. maligno
ALVA-101	Human	Prostate carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	14518029	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ALVA-31	Human	Prostate carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	11304728, 11433521	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ALVA-41	Human	Prostate carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	11304728, 11135436, 11433521	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
ALVA-55	Human	Prostate carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	14518029	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
AMDURII	Human	Skin	LLC-PK1	Pig, <i>Sus scrofa</i>	Kidney, normal renal cells	14505435	Humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Tecido normal
AO	Human	Amnion	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
ARO	Human	Thyroid, anaplastic carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ARO81-1	Human	Thyroid, anaplastic carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
AV3	Human	Amnion	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	1250349, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
AZ521	Human	Gastric carcinoma	HuTu 80	Human	Duodenal carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
B10XI*	Chicken, <i>Gallus gallus</i>	Intestinal cells	Unknown	Pig, <i>Sus scrofa</i>	Unknown	22193509	Vertebrado	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
B2-17	Human	Astrocytoma	U-251 MG	Human	Glioblastoma	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno
B6*	Chicken, <i>Gallus gallus</i>	Intestinal cells, small intestine	Unknown	Pig, <i>Sus scrofa</i>	Unknown	22193509	Vertebrado	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
BCC1/KMC	Human	Basal cell carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BE-13	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	PEER	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
BHP 10-3	Human	Thyroid, papillary carcinoma	TPC-1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BHP 14-9	Human	Thyroid, papillary carcinoma	M14	Human	Melanoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
BHP 17-10	Human	Thyroid, papillary carcinoma	M14	Human	Melanoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
BHP 2-7	Human	Thyroid, papillary carcinoma	TPC-1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	18713817, 21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BHP 5-16	Human	Thyroid, papillary carcinoma	M14	Human	Melanoma	18713817, 21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
BHP 7-13	Human	Thyroid, papillary carcinoma	TPC-1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BIC-1	Human	Esophageal adenocarcinoma	SW-480, SW-620	Human	Colon carcinoma	20075370	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BJA-B*	Human	Bladder carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	1246601	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BLIN-1 (also subclone 1E8)	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	NALM-6	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
BM-1604	Human	Prostate carcinoma	DU-145	Human	Prostate carcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BrCA 5	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	557237, 6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BT-20*	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
BT-B	Human	Bladder carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
C16 (MRC-5 derivative)	Human	Lung cells, fetal	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
C-433	Human	Giant cell tumor, benign	RD-ES	Human	Sarcoma (Ewing's)	No PMID	Humano	N.M. benigno	Humano	N.M. maligno
Ca9-22*	Human	Oral squamous cell carcinoma	MSK-922	Human	Laryngeal squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.



Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
CAC2	Human	Salivary gland, adenoid cystic carcinoma	Unknown	Rat	Unknown	19557180	Humano	N.Ep. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
CaMa (clone 15)	Human	Breast carcinoma	Unknown	Syrian hamster and mouse	Unknown	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
CaOV	Human	Ovarian carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
CaVe	Human	Gastric carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
CCL3	Human	Chordoma	Unknown	Mouse	Unknown	21253487	Humano	N.Emb. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
Chang liver	Human	Liver, normal hepatic cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	1250349, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
CHB	Human	Astrocytoma	Unknown	Rat	Not specified	6451928	Humano	N.T.N. maligno	Mamífero não-humano	Não especificado
CHP-100	Human	Neuroblastoma	IMR-32	Human	Neuroblastoma	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno
CHP-234	Human	Neuroblastoma	Unknown	Human	Unknown	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	Desconhecido
Clom 15	Human	Glioblastoma	Unknown	Rat	Unknown	20951163	Humano	N.T.N. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
Clone 1-5c-4	Human	Conjunctiva	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Clone 1A	Rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	Blood	CHSE-214	Chinook salmon, <i>Oncorhynchus tshawytscha</i>	Embryo	19002917	Vertebrado	Tecido normal	Vertebrado	Tecido normal
Clone-16	Human	Pancreas, fetal endocrine cells	Unknown	Syrian hamster	Unknown	2903855	Humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
CMP	Human	Rectal adenocarcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
CMP11 C2	Human	Rectal adenocarcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
CNDT2	Human	Carcinoid tumour	Unknown	Human	Unknown	20959409	Humano	N.Ep. benigno	Humano	Desconhecido
CO (= COLE)	Human	Lymphoma, Hodgkin	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
COLO-587	Human	Pancreatic carcinoma	COLO-320DM	Human	Colon carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
COLO-677	Human	Lung carcinoma, small cell	RPMI-8226	Human	Myeloma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.hemato
COLO-720E	Human	Ovarian carcinoma	COLO684, COLO685	Human	Uterine adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
COLO-818	Human	Melanoma	COLO-800	Human	Melanoma	10508494	Humano	Melanoma	Humano	Melanoma
CoLo-TC	Human	Colon carcinoma	COLO-205	Human	Colon carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
<i>Culisita inornata</i> culture	Mosquito	Not specified	Unknown	Moth, <i>Antheraea eucalypti</i>	Not specified	4402510, 6451928	Artrópode	Não especificado	Artrópode	Não especificado
D-17*	Dog, <i>Canis familiaris</i>	Sarcoma (osteosarcoma)	Moresco	Dog	Sarcoma (osteosarcoma)	21908323	Mamífero não-humano	N.M. maligno	Mamífero não-humano	N.M. maligno
D18T	Human	Synovial cell	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
D98/AH	Human	Not specified	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	1730567	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
D98/AH2 Clone B	Human	Not specified	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
DAMI	Human	Leukemia, acute myeloid, M7	HEL	Human	Leukemia, acute myeloid, M6	9447816, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato

Legendas:

N.Ep. - Neoplasia Epitelial; N.M. - Neoplasia Mesenquimal; N.hemato. - Neoplasia hematopoiética; N.Emb. - Neoplasia Embrionária; N.T.N. - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
DAPT	Human	Astrocytoma, piloid	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.T.N. benigno	Humano	N.Ep. maligno
DD	Human	Malignant histiocytosis	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	12592342	Humano	N.M. maligno	Humano	N.hemato
Det30A	Human	Breast carcinoma, ascitic fluid	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Detroit 98/AG	Human	Sternal marrow cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Detroit 98/AH-2	Human	Sternal marrow cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Detroit 98/AH-R	Human	Sternal marrow cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Detroit 98s	Human	Sternal marrow cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Detroit-6 (Det6)	Human	Sternal marrow cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	1250349, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Detroit-98	Human	Sternal marrow cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
DJM-1	Human	Squamous cell carcinoma	BSCC-93	Human	Skin, squamous cell carcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
DM12 (Tu-167 derivative)	Human	Oral squamous cell carcinoma	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
DM14 (Tu-167 derivative)	Human	Oral squamous cell carcinoma	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
DRO	Human	Thyroid, anaplastic carcinoma	A-375	Human	Melanoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
DRO90-1	Human	Thyroid, anaplastic carcinoma	A-375	Human	Melanoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
DuPro-1	Human	Prostate carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	14518029	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
EB-3*	Human	Lymphoma, Burkitt	Daudi	Human	Lymphoma, Burkitt	No PMID	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
EB33	Human	Prostate carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	535908, 6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
ECTC	Cow	Thyroid, embryonic	Vero	Monkey, African green (Cercopithecus aethiops)	Kidney, normal renal cells	14505435	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Tecido normal
ECV-304	Human	Endothelium, normal cells	T-24	Human	Bladder carcinoma	10614862, 10508494	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
ED27	Human	Chorionic villus	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	11869090	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
EEK	Horse	Kidney, embryonic renal cells	NSK	Pig, Sus scrofa	Kidney, normal renal cells	14505435	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Tecido normal
EH	Human	Leukemia, hairy cell	HK	Human	Leukemia, hairy cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
EJ-1	Human	Bladder carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	11416159	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Ej138	Human	Bladder carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	17254797	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
EiCo	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
EPC	Carp, Cyprinus carpio	Epithelial papilloma	Unknown	Fathead minnow, Pimephales promelas	Unknown	No PMID	Vertebrado	N.Ep. benigno	Vertebrado	Desconhecido
EPLC3-2M1	Human	Lung carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
EPLC-65	Human	Lung carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
ESP1	Human	Lymphoma, Burkitt	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.hemato	Humano	N.Ep. maligno
ETK-1	Human	Cholangiocarcinoma	SSP-25	Human	Cholangiocarcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
EU-1	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	REH	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
EU-7	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
EUE	Human	Subcutis, fetal	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
EVLC2	Human	Umbilical vein endothelium, transfected	Unknown	Human	Non-endothelial?	12453433	Humano	Tecido normal	Humano	Desconhecido
F2-4E5	Human	Thymic epithelium	SK-HEP-1	Human	Liver carcinoma	10508494	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
F255A4	Human	Not specified	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
F2-5B6	Human	Thymic epithelium	SK-HEP-1	Human	Liver carcinoma	10508494	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
FB2	Human	Thyroid, papillary carcinoma	TPC-1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	19087340	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Fitz-HSA	Dog, <i>Canis familiaris</i>	Sarcoma (hemangiosarcoma)	DEN-HSA	Dog	Sarcoma (hemangiosarcoma)	21908323	Mamífero não-humano	N.M. maligno	Mamífero não-humano	N.M. maligno
FL	Human	Amnion	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928, 8397027	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Flow 13000	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	MRC-5	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	Tecido normal
Flow 5000	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	Flow 1000	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	Tecido normal
Flow 6000	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	Flow 1000	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	Tecido normal
Flow 7000	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	Flow 3000	Human	Lung cells, embryonic fibroblast	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	Tecido normal
FQ	Human	Lymphoma, Hodgkin	OMK-210	Monkey, Owl ( <i>Aotus trivirgatus</i> )	Kidney, normal renal cells	6451928, 12592342	Humano	N.hemato	Mamífero não-humano	Tecido normal
FU-RPNT-2*	Human	Kidney, renal primitive neuroectodermal tumor	FU-RPNT-1	Human	Kidney, renal primitive neuroectodermal tumor	No PMID	Humano	N.M. maligno	Humano	N.Ep. benigno
G-11 (HBT-3 derivative)	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
GHE	Human	Astrocytoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	10508494	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Girardi heart	Human	Heart, normal cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
GM1312	Human	Myeloma	Correct name, incorrect cell type	Human	EBV+ B-lymphoblastoid cell line	12592342	Humano	N.hemato	Humano	Tecido normal
GPS-M	Guinea pig	Spleen, adult cells	Strain L-M	Mouse	Connective tissue	6451928	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Tecido normal
GPS-PD	Guinea pig	Spleen, adult cells	Strain L-M	Mouse	Connective tissue	6451928	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Tecido normal
GRAF-X	Human	Liver, hepatic myofibroblast	Unknown	Rat	Unknown	10508494	Humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
Grey*	Dog, <i>Canis familiaris</i>	Sarcoma (osteosarcoma)	Unknown	Human	Unknown	21908323	Mamífero não-humano	N.M. maligno	Humano	Desconhecido
GT3TKB	Human	Gastric carcinoma	RERF-LC-A1	Human	Lung carcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
H249	Human	Lung carcinoma, small cell	H69	Human	Lung carcinoma, small cell	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
H-494	Human	Prostate carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6244232	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
H7D7A and derivatives	Human	Liver, normal cells (SV40-transformed)	HepG2	Human	Liver, hepatocellular carcinoma	12619888	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
H7D7B and derivatives	Human	Liver, normal cells (SV40-transformed)	HepG2	Human	Liver, hepatocellular carcinoma	12619888	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
H7D7C and derivatives	Human	Liver, normal cells (SV40-transformed)	HepG2	Human	Liver, hepatocellular carcinoma	12619888	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
H7D7D and derivatives	Human	Liver, normal cells (SV40-transformed)	HepG2	Human	Liver, hepatocellular carcinoma	12619888	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
HAG	Human	Thyroid adenoma (goitre)	T-24	Human	Bladder carcinoma	10508494	Humano	N.Ep. benigno	Humano	N.Ep. maligno
HBC	Human	Breast carcinoma, invasive ductal tumor	Unknown	Rat	Unknown	557237, 6451928	Humano	N.Ep. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
HBL-100	Human	Breast carcinoma	Unknown	Human	Unknown	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
HBT-3	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HBT-39b	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HBT-E (HBT-3 clone)	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCE	Human	Cervical carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCU-10	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 or Hcu-39 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	3167823	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCU-18	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 or Hcu-39 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	3167823	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCU-22	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 or Hcu-39 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	3167823	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCU-27	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 or Hcu-39 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	3167823	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCU-33	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 or Hcu-39 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	3167823	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCU-37	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 or Hcu-39 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	3167823	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
Hcu-39	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	Hcu-10, Hcu-18, Hcu-22, Hcu-27, Hcu-33, Hcu-37 or Hcu-39 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	3167823	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HCV-29Tmv (HCV-29 derivative)	Human	Bladder, tumorigenic urothelial cells	T-24	Human	Bladder carcinoma	8105864	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HEC-155	Human	Uterine adenocarcinoma	HEC-180	Human	Uterine carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HEC-180	Human	Uterine adenocarcinoma	HEC-155	Human	Uterine adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HEK	Human	Kidney, embryonic renal cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
HEK/HRV (HEK derivative)	Human	Kidney, transformed embryonic renal cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
HEL-R66	Human	Not specified	Unknown	Monkey, African green ( <i>Cercopithecus aethiops</i> )	Unknown	6451928, 7236009	Humano	Não especificado	Mamífero não-humano	Desconhecido
Hep2 (Clone 2B)	Human	Laryngeal carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HEp-2 (H.Ep.-2)	Human	Laryngeal carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928, 3180844	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Hep-2C	Human	Laryngeal carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HIMEG-1	Human	Leukemia, chronic myeloid	HL-60	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
HKB-1	Human	Lymphoma, Hodgkin	Unknown	Human	Unknown	12592342	Humano	N.hemato	Humano	Desconhecido
HKMUS	Human	Cervical carcinoma	SKG-II-SF	Human	Cervical carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HKMUS-SF	Human	Cervical carcinoma	SKG-II-SF	Human	Cervical carcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HL111783	Human	Lung carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HMV-1	Human	Melanoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	Melanoma	Humano	N.Ep. maligno
HPB-ALL*	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	JURKAT	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
HPB-MLT	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	HPB-ALL	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
HPC-36M (HPC-36 derivative)	Human	Prostate carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	11416159	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
hPTC	Human	Thyroid, papillary cell	Unknown	Pig, <i>Sus scrofa</i>	Unknown	10508494	Humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
Hs 677.St	Human	Gastric tissue, normal	Unknown	Mouse	Unknown	No PMID	Humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
HSC-41	Human	Gastric carcinoma	HSC-42	Human	Gastric carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HSG	Human	Salivary gland, submandibular	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
HSG-AZA1	Human	Salivary gland, submandibular	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
HSG-AZA3	Human	Salivary gland, submandibular	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
HSGc-C5	Human	Oral carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HS-SULTAN	Human	Myeloma	JUJOYE	Human	Lymphoma, Burkitt	11732505, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
HSY	Human	Salivary gland, parotid	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Hu1734	Human	Bladder, non-malignant urothelial cells	HCV-29	Human	Bladder, non-malignant urothelial cells	7905254	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. benigno
Hu456	Human	Bladder, tumorigenic urothelial cells	T-24	Human	Bladder carcinoma	8105864	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Hu549	Human	Bladder, tumorigenic urothelial cells	T-24	Human	Bladder carcinoma	8105864	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Hu609	Human	Bladder, non-malignant urothelial cells	J82	Human	Bladder carcinoma	7905254, 11416159	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Hu609Tmv (Hu609 derivative)	Human	Bladder, tumorigenic urothelial cells	T-24	Human	Bladder carcinoma	8105864	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Hu961a, Hu961t (Hu961 derivatives)	Human	Bladder, tumorigenic urothelial cells	T-24	Human	Bladder carcinoma	8105864, 11416159	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
HuKo39	Human	Kidney, normal renal cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
HuL-1	Human	Liver, hepatocellular carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Hut	Human	Not specified	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
IMC-2	Human	Maxillary carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
IMC-3	Human	Maxillary carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	11416159	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
IMC-4	Human	Maxillary carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Intestine 407 (Int-407, HEI)	Human	Intestinal cells (jejunum/ileum), embryonic	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
IPDDC-A2	Human	Astrocytoma	Unknown	Rat	Unknown	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
IPEC*	Pig, <i>Sus scrofa</i>	Intestinal cells	Unknown	Cow	Unknown	22193509	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
IPRB	Human	Glioblastoma	Unknown	Rat	Unknown	20951163	Humano	N.T.N. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
IPTP/98	Human	Glioblastoma	Unknown	Rat	Unknown	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
IST-1	Human	Placenta	SK-OV-3	Human	Ovarian carcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
J-111	Human	Leukemia, acute myeloid, M5	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.Ep. maligno
J-82*	Human	Bladder carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	3708594	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
J96	Human	Leukemia	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.hemato	Humano	N.Ep. maligno
JCA-1	Human	Prostate carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	11522622	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
JHC	Human	Placenta	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
JHH-1*	Human	Liver, hepatocellular carcinoma	Unknown	Mouse	Unknown	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
JHT (JHC derivative)	Human	Placenta	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
JHU012	Human	Oral squamous cell carcinoma (lymph node)	JHU022	Human	Laryngeal squamous cell carcinoma (lymph node)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

N.Ep. - Neoplasia Epitelial; N.M. - Neoplasia Mesenquimal; N.hemato. - Neoplasia hematopoiética; N.Emb. - Neoplasia Embrionária; N.T.N - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
JHU013 (JHU012 derivative)	Human	Oral squamous cell carcinoma (lymph node)	FaDu	Human	Hypopharyngeal squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
JHU019	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
JHU028	Human	Oral squamous cell carcinoma	A549	Human	Lung carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
JMAR (Tu-167 derivative)	Human	Oral squamous cell carcinoma	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
JOSK-I	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
JOSK-K	Human	Leukemia, acute myeloid, M5	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
JOSK-M	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
JOSK-S	Human	Leukemia, acute myeloid, M5	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
JTC-17	Human	Skin	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	1730567	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
JTC-3	Human	Not specified	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	9556756	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
K051	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
K1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	GLAG-66	Human	Thyroid, papillary carcinoma	19087340, 18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
K2	Human	Thyroid, papillary carcinoma	GLAG-66	Human	Thyroid, papillary carcinoma	19087340, 18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KAK1	Human	Thyroid, follicular adenoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	17804723, 18713817	Humano	N.Ep. benigno	Humano	N.Ep. maligno
KARPAS-45*	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	Unknown	Human	Unknown	10516762	Humano	N.hemato	Humano	Desconhecido
KAT10	Human	Thyroid, papillary carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	17804723, 18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KAT4	Human	Thyroid, anaplastic carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	17804723, 18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KAT5	Human	Thyroid, papillary carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KAT50	Human	Thyroid, differentiated cells	HT-29	Human	Colon carcinoma	18713817	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
KAT7	Human	Thyroid, benign follicular hyperplasia	HT-29	Human	Colon carcinoma	18713817	Humano	N.Ep. benigno	Humano	N.Ep. maligno
KB	Human	Oral carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	4864103, 1250349, 6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KB-3-1	Human	Oral carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KBM-3*	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	HL-60	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
KB-V1	Human	Oral carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KCI-MOH1	Human	Pancreatic carcinoma	HPAC	Human	Pancreatic carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
KE-37*	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	10516762	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
KM3	Human	Melanoma	Unknown	Rat	Not specified	12740908	Humano	Melanoma	Mamífero não-humano	Não especificado
KM-3	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	REH	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
KMS-21-BM	Human	Myeloma	Unknown	Human	Unknown	12592342	Humano	N.hemato	Humano	Desconhecido
KMT-2	Human	Umbilical cord blood	KG-1	Human	Leukemia	16643607	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
KNS-89	Human	Gliosarcoma	U-251 MG	Human	Glioblastoma	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno
KOSC-3	Human	Oral carcinoma	Ca9-22	Human	Oral carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KP-1N	Human	Pancreatic carcinoma	PANC-1	Human	Pancreatic carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KPB-M15	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	KYO-1	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
KPL-1	Human	Breast carcinoma	MCF-7	Human	Breast carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KP-P1	Human	Prostate carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KSY-1	Human	Sarcoma (Kaposi)	T-24	Human	Bladder carcinoma	No PMID	Humano	N.M. maligno	Humano	N.Ep. maligno
KU-YS	Human	Neuroblastoma	KU-SN	Human	Neuroectodermal tumor	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. benigno
L-132	Human	Lung cells, embryonic	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
L-41 (J96 derivative)	Human	Leukemia, bone marrow	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.hemato	Humano	N.Ep. maligno
L-540*	Human	Lymphoma, Hodgkin	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
LED-Ti	Human	Cervical carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
LLC-15MB	Human	Breast carcinoma	M14	Human	Melanoma	15679051	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
LR10.6	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	NALM-6	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
LT-1	Frog, grass	Kidney, renal adenocarcinoma	TH and FHM	TH = box turtle; FHM = fathead minnow	TH = heart; FHM = unspecified	6451928	Vertebrado	N.Ep. maligno	Vertebrado	Desconhecido
LU	Human	Lung cells, fetal	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
LU 106	Human	Lung cells, embryonic	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Lu-130	Human	Lung carcinoma	Lu-134A, B	Human	Lung carcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
M10T	Human	Synovial cell	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
M4A4 and derivatives (MDA-MB-435 derivatives)	Human	Breast carcinoma	M14	Human	Melanoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
MA-104	Monkey, Rhesus ( <i>Macaca mulatta</i> )	Kidney, embryonic renal cells	Vero?	Monkey, African green ( <i>Cercopithecus aethiops</i> )	Kidney, normal renal cells	14505435	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Tecido normal

Legendas:

N.Ep. - Neoplasia Epitelial; N.M. - Neoplasia Mesenquimal; N.hemato. - Neoplasia hematopoiética; N.Emb. - Neoplasia Embrionária; N.T.N. - Neoplasia de Tecido nervoso.



Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
MA-111	Rabbit	Kidney, newborn	Vero?	Monkey, African green ( <i>Cercopithecus aethiops</i> )	Kidney, normal renal cells	6451928	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Tecido normal
MA-160	Human	Prostate adenoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	562836, 6451928	Humano	N.Ep. benigno	Humano	N.Ep. maligno
MaTu	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MB-02*	Human	Leukemia, acute myeloid, M7	HU-3	Human	Leukemia, acute myeloid, M7	10516762	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
MC-4000	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
McCoy	Human	Not specified	Strain L	Mouse	Connective tissue	6451928	Humano	Não especificado	Mamífero não-humano	Tecido normal
MCF-7/AdrR (NCI/ADR-RES)	Human	Breast carcinoma	OVCAR-8	Human	Ovarian carcinoma	16504380	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MDA1986LN*	Human	Oral squamous cell carcinoma (lymph node)	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MDA686LN*	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma (lymph node)	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MDA686TU*	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MDA-MB-435	Human	Breast carcinoma	M14	Human	Melanoma	12354931, 17786032, 17004106	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
MDA-N (MDA-MB-435 derivative)	Human	Breast carcinoma, HER2/ERBB2-transfected	M14	Human	Melanoma	19372543	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
MDS	Human	Leukemia, chronic myelomonocytic	JURKAT	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
MEL-HO	Human	Melanoma	Unknown, does not match other cell line from same donor	Human	Unknown	10508494	Humano	Melanoma	Humano	Desconhecido
ME-WEI	Human	Melanoma	Unknown, does not match other cell line from same donor	Human	Unknown	10508494	Humano	Melanoma	Humano	Desconhecido
MGH-U1 (EJ)	Human	Bladder carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	6823318, 4027986	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MGH-U2 (HM)	Human	Bladder carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	6823318, 4027986	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MHH-225	Human	Leukemia, acute myeloid, M7	JURKAT	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
Minnesota EE	Human	Esophageal epithelium	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
MKB-1	Human	Leukemia, acute myeloid	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
MKN28	Human	Gastric carcinoma	MKN74	Human	Gastric carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MKN-7	Human	Gastric carcinoma	Unknown	Human	Lymphoblastoid cells	No PMID (book chapter)	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Tecido normal
MMAc	Human	Melanoma	Mash-1	Human	Schwannoma	16643607	Humano	Melanoma	Humano	N.M. benigno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
MOBS-1	Human	Leukemia, acute myeloid, M5	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
MOLT-15	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	CTV-1	Human	Leukemia, acute myeloid, M5	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
MPanc-96	Human	Pancreatic carcinoma	AsPC-1	Human	Pancreatic carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MRO87-1	Human	Thyroid, follicular carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	18713817	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MS (Monkey Stable)	Monkey	Kidney, normal renal cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	14505435	Mamífero não-humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
MT-1	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
MUTZ-1	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	Namalwa	Human	Lymphoma, Burkitt	19344951	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
MV522	Human	Lung carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NC-37	Human	Lymphoblastoid cell line, normal donor	Raji	Human	Lymphoma, Burkitt	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
NCC16	Human	Cervical carcinoma	PHK16-0b	Human	Skin, immortalised keratinocytes	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Tecido normal
NCI/ADR-RES (MCF-7/AdrR)	Human	Breast carcinoma	OVCAR-8	Human	Ovarian carcinoma	16504380	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H1264	Human	Lung carcinoma	NCI-H157	Human	Lung carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H1304	Human	Lung carcinoma, small cell	NCI-H1870	Human	Lung carcinoma, small cell	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H1514	Human	Lung carcinoma	Unknown	Human	Unknown	10949990	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
NCI-H157	Human	Lung carcinoma	NCI-H1264	Human	Lung carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H1622	Human	Lung carcinoma	Unknown	Human	Unknown	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
NCI-H1870	Human	Lung carcinoma, small cell	NCI-H1304	Human	Lung carcinoma, small cell	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H249	Human	Lung carcinoma, small cell	NCI-H69	Human	Lung carcinoma, small cell	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H513	Human	Mesothelioma	NCI-H125	Human	Lung carcinoma	No PMID	Humano	N.M. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H592	Human	Lung carcinoma, small cell	NCI-H69	Human	Lung carcinoma, small cell	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H60	Human	Lung carcinoma, small cell	NCI-N417	Human	Lung carcinoma, small cell	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NCI-H630	Human	Metastatic sample	Mixture	Human	Unknown	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
NCI-H738	Human	Lung carcinoma	Unknown	Human	Unknown	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
NCOL-1	Human	Intestinal cells, normal colon	LoVo	Human	Colon carcinoma	15771911	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
NCTC 2544	Human	Skin epithelium	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
NCTC 3075	Human	Not specified	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
ND-1	Human	Prostate carcinoma	DU-145	Human	Prostate carcinoma	11304728	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
NM2C5 and derivatives (MDA-MB-435 derivatives)	Human	Breast carcinoma	M14	Human	Melanoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma
NOI-90	Human	Lymphoma, non-Hodgkin, natural killer cell	REH	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
NPA87	Human	Thyroid, papillary carcinoma	M14	Human	Melanoma	18713817, 21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Melanoma

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
NS-3	Human	Gastric carcinoma	COLO 201	Human	Colon carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
OCUM-6	Human	Gastric carcinoma	OCUM-11	Human	Gastric carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
OE	Human	Endometrium	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928, 9556756	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
OF	Human	Not specified	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	9556756	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
OLGA-PH-J/92 [OL-J/92]	Crayfish, <i>Orconectes limosus</i>	Brain, cerebral ganglion	Unknown	Unknown, similar to amoeba species	Unknown	21938590	Artrópode	Tecido normal	Desconhecido	Desconhecido
ONCO-DG-1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	OVCAR-3	Human	Ovarian carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
OST	Human	Sarcoma (osteosarcoma)	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.M. maligno	Humano	N.Ep. maligno
OU-AML-1	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OU-AML-2	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OU-AML-3	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OU-AML-4	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OU-AML-5	Human	Leukemia, acute myeloid, M5	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OU-AML-6	Human	Leukemia, acute myeloid, M1	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OU-AML-7	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OU-AML-8	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	OCI/AML2	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
OV-1063	Human	Ovarian carcinoma	Unknown	Human	Unknown	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
OVMIU	Human	Ovarian carcinoma	OVSAYO	Human	Ovarian carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
P1-1A3	Human	Thymic epithelium	SK-HEP-1	Human	Liver carcinoma	10508494	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
P1-4D6	Human	Thymic epithelium	SK-HEP-1	Human	Liver carcinoma	10508494	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
P39/TSUGANE (P39/TSU)	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	HL-60	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
Parks*	Dog, <i>Canis familiaris</i>	Melanoma	Unknown	Human	Unknown	21908323	Mamífero não-humano	Melanoma	Humano	Desconhecido
PBEI	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	NALM-6	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	10508494, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
PC-93	Human	Prostate carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	14518029	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
PCI-22A	Human	Oral squamous cell carcinoma	Unknown, does not match other cell line from same donor	Human	Unknown	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
PCI-22B	Human	Oral squamous cell carcinoma (lymph node)	Unknown, does not match other cell line from same donor	Human	Unknown	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
PCI-3	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
PC-MDS	Human	Myelodysplastic syndrome, therapy-related	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	19344951	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
PEAZ-1	Human	Prostate carcinoma	HT-1080	Human	Sarcoma (fibrosarcoma)	11433418 [erratum]	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.M. maligno
PH61-N	Human	Not specified	MIA PaCa-2	Human	Pancreatic carcinoma	No PMID	Humano	Não especificado	Humano	N.Ep. maligno
PLB-985	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	HL-60	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
PPC-1	Human	Prostate carcinoma	PC-3	Human	Prostate carcinoma	8428522	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
PSV811	Human	Skin fibroblast, Werner's syndrome	WI-38	Human	Lung, normal diploid fibroblasts	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	Tecido normal
RAMAK-1	Human	Muscle synovium	T-24	Human	Bladder carcinoma	10508494	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
RB	Human	Lymphoma, Hodgkin	OMK-210	Monkey, Owl ( <i>Aotus trivirgatus</i> )	Kidney, normal renal cells	6451928, 12592342	Humano	N.hemato	Mamífero não-humano	Tecido normal
RBHF-1	Human	Liver, hepatoma	Unknown	Non-human	Unknown	10508494	Humano	N.Ep. benigno	desconhecido	Desconhecido
RC-2A	Human	Leukemia, acute myeloid, M4	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
RED-3	Human	Leukemia, acute myeloid	HL-60	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
REH-6	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	Unknown	Mouse	Unknown	12592342	Humano	N.hemato	Mamífero não-humano	Desconhecido
RERF-LC-MA	Human	Lung carcinoma, small cell	SK-MES-1	Human	Lung, squamous cell	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Tecido normal
RERF-LC-OK	Human	Lung carcinoma	Marcus	Human	Astrocytoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.T.N. maligno
RM-10	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
RMG-I	Human	Ovarian carcinoma	RMG-II	Human	Ovarian carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
RMUG-L	Human	Ovarian carcinoma	SNG-II	Human	Endometrial carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
RPMI-4788	Human	Colon carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
RPMI-6666	Human	Lymphoma, Hodgkin	Correct name, incorrect cell type	Human	EBV+ B-lymphoblastoid cell line	12592342	Humano	N.hemato	Humano	Tecido normal
RPMI-8402*	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	Unknown	Human	Unknown	10516762	Humano	N.hemato	Humano	Desconhecido
RPTC-1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	TPC-1	Human	Thyroid, papillary carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
RS-1	Human	Leukemia, acute myeloid, M7	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
RT4*	Human	Bladder carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
RTSG	Human	Ovarian carcinoma	SNG-II	Human	Endometrial carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
RY	Human	Lymphoma, Hodgkin	Unknown	Monkey	Unknown	7192801, 12592342	Humano	N.hemato	Mamífero não-humano	Desconhecido
SA4	Human	Sarcoma (liposarcoma)	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.M. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SAM-1	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
SAML-1	Human	Lymphoma, Hodgkin	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	No PMID	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
SBC-2	Human	Bladder carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SBC-7	Human	Bladder carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SCCTF	Human	Oral squamous cell carcinoma	SCCKN	Human	Oral squamous cell carcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SCLC-16H	Human	Lung carcinoma, small cell	SCLC-21/22H	Human	Lung carcinoma, small cell	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SCLC-24H	Human	Lung carcinoma, small cell	SCLC-21/22H	Human	Lung carcinoma, small cell	10508494	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SEG-1	Human	Esophageal adenocarcinoma	NCI-H460	Human	Lung carcinoma, large cell	20075370	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SH-2	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SH-3	Human	Breast carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SJPL	Pig, <i>Sus scrofa</i>	Lung cells, immortalized epithelial	Unknown	Monkey, African green ( <i>Cercopithecus aethiops</i> )	Unknown	20200241	Mamífero não-humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
SK-GT-5	Human	Esophageal adenocarcinoma	SK-GT-2	Human	Gastric carcinoma (gastric fundus)	20075370	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SK-MG-1	Human	Astrocytoma	Marcus	Human	Astrocytoma	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno
SK-N-MC	Human	Neuroblastoma	Unknown	Human	Sarcoma (Ewing's)	15548687	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.M. maligno
SKW-3	Human	Leukemia, chronic lymphocytic, T cell	KE-37	Human	Leukemia, acute lymphoblastic	No PMID	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
SNB-19	Human	Glioblastoma	U-251 MG	Human	Glioblastoma	17254797	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno
SPI-801	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	8220135, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
SPI-802	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	8220135, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
SpR	Human	Lymphoma, Hodgkin	OMK-210	Monkey, Owl ( <i>Aotus trivirgatus</i> )	Kidney, normal renal cells	6451928, 12592342	Humano	N.hemato	Mamífero não-humano	Tecido normal
SQ-5	Human	Lung carcinoma	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SR-91	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	AML-193	Human	Leukemia, acute myeloid, M5	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
SW-527	Human	Colon carcinoma	SW-480, SW-620	Human	Colon carcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SW-598	Human	Colon carcinoma	SW-480, SW-620	Human	Colon carcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SW-608	Human	Colon carcinoma	SW-480, SW-620	Human	Colon carcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SW-613	Human	Colon carcinoma	SW-480, SW-620	Human	Colon carcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SW-732	Human	Colon carcinoma	SW-480, SW-620	Human	Colon carcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
SW-733	Human	Colon carcinoma	SW-480, SW-620	Human	Colon carcinoma	6451928	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
T-1	Human	Kidney, normal renal cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	7394535, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
T-33	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
T3M-12*	Human	Lung carcinoma	T3M-1	Human	Oral carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
T404	Human	Oral squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
T406	Human	Oral squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
T409	Human	Oral squamous cell carcinoma	UM-SCC-1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
T-9 (WI-38 derivative)	Human	Lung cells, transformed normal diploid fibroblasts	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
TCO-1	Human	Cervical carcinoma	TCO-2	Human	Cervical carcinoma	16643607	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
TDL-1	Human	Tonsillar lymphoid cells, non-neoplastic	P3JHR-1	Human	Lymphoma, Burkitt	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
TDL-2	Human	Tonsillar lymphoid cells, non-neoplastic	P3JHR-1	Human	Lymphoma, Burkitt	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
TDL-3	Human	Tonsillar lymphoid cells, non-neoplastic	RPMI 1788	Human	Lymphoblastoid cell line, normal donor	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	Tecido normal
TDL-4	Human	Tonsillar lymphoid cells, non-neoplastic	Raji	Human	Lymphoma, Burkitt	6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
TE-12	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	TE-2, TE-3, TE-12 or TE-13 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	17804709	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
TE-13	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	TE-2, TE-3, TE-12 or TE-13 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	17804709	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
TE-2	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	TE-2, TE-3, TE-12 or TE-13 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	17804709	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
TE-3	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	TE-2, TE-3, TE-12 or TE-13 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	17804709	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
TE671	Human	Medulloblastoma	RD	Human	Sarcoma (rhabdomyosarcoma)	2650908, 2739733	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.M. maligno
TE671 Subline No.2	Human	Medulloblastoma	RD	Human	Sarcoma (rhabdomyosarcoma)	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.M. maligno
TE-7	Human	Esophageal adenocarcinoma	TE-2, TE-3, TE-12 or TE-13 (genetically identical)	Human	Esophageal squamous cell carcinoma	17804709	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
TEC61	Human	Thyroid, endothelium	JEG3	Human	Choriocarcinoma	12388152 [retraction]	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
TI-1	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	K-562	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	11871388, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
TK-1	Human	Glioblastoma	U-251 MG	Human	Glioblastoma	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
TMH-1	Human	Thyroid, benign goitre	IHH-4	Human	Thyroid, papillary thyroid carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. benigno	Humano	N.Ep. maligno
TMM	Human	Leukemia, chronic myeloid, blast crisis	Correct name, incorrect cell type	Human	EBV+ B-lymphoblastoid cell line	12592342	Humano	N.hemato	Humano	Tecido normal
TSU-Pr1	Human	Prostate carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	11522622	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Tu-138	Human	Oral squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Tu-158LN	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Tu-159	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Tu-167	Human	Oral squamous cell carcinoma	UM SCC 1	Human	Oral squamous cell carcinoma (recurrence)	21868 64	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Tu-182	Human	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Tu-212	Human	Hypopharyngeal squamous cell carcinoma	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
Tu-212LN	Human	Hypopharyngeal squamous cell carcinoma (lymph node)	T404, T406, Tu-138, Tu-158LN, Tu-159, Tu-182, Tu-212, Tu-212LN (genetically identical)	Human	Head and neck squamous cell carcinoma	21868764	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
TuWi	Human	Kidney, Wilms' tumor	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	6451928	Humano	N.Emb. maligno	Humano	N.Ep. maligno
U-118 MG	Human	Glioblastoma	U-138 MG	Human	Glioblastoma	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno
U-373 MG*	Human	Glioblastoma	U-251 MG	Human	Glioblastoma	No PMID	Humano	N.T.N. maligno	Humano	N.T.N. maligno
U-937*	Human	Lymphoma, histiocytic	Unknown	Human	Unknown	10516762	Humano	N.hemato	Humano	Desconhecido
UM-UC-2	Human	Bladder carcinoma	T-24	Human	Bladder carcinoma	19375735	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
UM-UC-3-GFP (UM-UC-3 derivative)	Human	Bladder carcinoma, GFP-transfected	Unknown, NOT UM-UC-3	Human	Unknown	19375735	Humano	N.Ep. maligno	Humano	Desconhecido
UPES/C	Human	Brain, non-neoplastic astrocytes	Unknown	Rat	Unknown	20951163	Humano	Tecido normal	Mamífero não-humano	Desconhecido
UPHHJA	Human	Glioblastoma	Unknown	Rat	Unknown	20951163	Humano	N.T.N. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.

Quadro adaptado com os dados originais							Quadro com a categorização criada para as linhagens			
Misidentified Cell Line	Claimed Species	Claimed Cell Type	Contaminating Cell Line	Actual Species	Actual Cell Type	Referência PubMed ID <sup>1</sup>	Classificação da espécie declarada	Histogênese da célula declara	Classificação da espécie constatada	Histogênese da célula constatada
UT-7*	Human	Leukemia, acute myeloid, M7	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
UTMB-460	Human	B-cells	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
VC312R	Human	Medulloblastoma	Unknown	Mixed, human + mouse	Unknown	20951163	Humano	N.T.N. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
VM-CUB-III	Human	Bladder carcinoma	VM-CUB-I	Human	Bladder carcinoma	3708594	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
WiDr	Human	Colon carcinoma	HT-29	Human	Colon carcinoma	3472642	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
WISH	Human	Amnion, normal cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
WKD	Human	Conjunctiva	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
Wong-Kilbourne	Human	Conjunctiva	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	566722, 6451928	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
WRL 68	Human	Liver, embryonic cells	HeLa	Human	Cervical adenocarcinoma	No PMID	Humano	Tecido normal	Humano	N.Ep. maligno
WSU-ALCL	Human	Lymphoma, anaplastic large cell	CCRF-CEM	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, T cell	12592342	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
WSU-CLL	Human	Leukemia, chronic lymphocytic	REH	Human	Leukemia, acute lymphoblastic, B cell precursor	12200708, 12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
YAA	Human	Monocytes	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	12592342	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
Yamada*	Dog, <i>Canis familiaris</i>	Sarcoma (osteosarcoma)	Unknown	Mouse	Unknown	21908323	Mamífero não-humano	N.M. maligno	Mamífero não-humano	Desconhecido
YAP	Human	Monocytes	U-937	Human	Lymphoma, histiocytic	12592342	Humano	Tecido normal	Humano	N.hemato
YJ	Human	Leukemia, chronic myelomonocytic	HL-60	Human	Leukemia, acute myeloid, M2	12592342	Humano	N.hemato	Humano	N.hemato
YMB-1	Human	Breast carcinoma	ZR-75-1	Human	Breast carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno
YMB-1-E	Human	Breast carcinoma	ZR-75-1	Human	Breast carcinoma	No PMID	Humano	N.Ep. maligno	Humano	N.Ep. maligno

\*Linhagens celulares em que possam existir estoques autênticos. <sup>1</sup>Código de acesso ao artigo indexado no *PubMed* – *NIST*.

Legendas:

**N.Ep.** - Neoplasia Epitelial; **N.M.** - Neoplasia Mesenquimal; **N.hemato.** - Neoplasia hematopoiética; **N.Emb.** - Neoplasia Embrionária; **N.T.N.** - Neoplasia de Tecido nervoso.



---

## 10 Referências

---

- <sup>1</sup> Freshney, R. I. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique. 5<sup>o</sup>ed. New York: Wiley-Liss, 2005. Ch.1, *Introduction*. pp 01-09
  - <sup>2</sup> Jônatas Bussador do Amaral, Paula Rezende-Teixeira, Vanessa Morais Freitas, and Gláucia Maria Machado-Santelli. Tissue Engineering Part C: Methods. November 2011, 17(11): 1097-1107. doi:10.1089/ten.tec.2011.0260.
  - <sup>3</sup> Unchern S. Basic Techniques in animal cell culture. Drug Delivery System Workshop. August (1999) 19-20.
  - <sup>4</sup> Hayflick, L. 1965. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Exp. Cell Res. 37:614-636.
  - <sup>5</sup> Freshney, R. I. (2006) Basic Principles of Cell Culture, in Culture of Cells for Tissue Engineering (eds G. Vunjak-Novakovic and R. I. Freshney), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi:10.1002/0471741817.ch1 . Inc pp 03-22
  - <sup>6</sup> Lucey BP, Nelson-Rees WA, Hutchins GM. Henrietta Lacks, HeLa cells, and cell culture contamination. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009 Sep;133(9):1463-7.
  - <sup>7</sup> Skollot, Rebecca. A vida imortal de Henrietta Lacks / Rebecca Skollot ; tradução Ivo Korytowski. —São Paulo : Com panhia das Letras, 2011. Título original: *The immortal life of Henrietta Lacks*. ISBN 978-85-359-1815-1
  - <sup>8</sup> Tuan RS, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. Arthritis research & therapy. 2003;5(1):32-45.
  - <sup>9</sup> Evans M, e Kaufman M. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981; 292:154-156.
  - <sup>10</sup> Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., Jones, J.M. (1998) Embryonic stem cells lines derived from human blastocysts. Science, 282: 1145-1147.
  - <sup>11</sup> Freshney, R. I. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique. 5<sup>o</sup>ed. New York: Wiley-Liss, 2005. Ch. 4, *Laboratory Design and Layout*. pp 43-53
  - <sup>12</sup> Freshney, R. I. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique. 5<sup>o</sup>ed. New York. Wiley-Liss, 2005. Ch 8 (pp 105-113), 12 (pp 175-197) and 18 (pp 291-306).
  - <sup>13</sup> Fell HB. The George Bidder lectures - Tissue Culture and its contribution to Biology and Medicine. The Journal of Experimental Biology. 1971; 55(1):1-12.
  - <sup>14</sup> Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. Science, N. Y. 1949; 109: 85-7.
  - <sup>15</sup> Dulbecco R, Vogt M. Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. F. esp. Med. 1954; 99: 167-82.
  - <sup>16</sup> Freshney, R.I. Application of cell cultures to toxicology. Cell biology and toxicology. 2001; 17 (4-5):213-30.
  - <sup>17</sup> Harry GJ, Billingsley M, Bruinink A, Campbell IL, Classen W, Dorman DC, et al. In vitro techniques for the assessment of neurotoxicity. Environmental health perspectives. 1998; 106 Suppl 1:131-58.
  - <sup>18</sup> Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J, Wright CE, Harmatz JS, Shader RI. In vitro approaches to predicting drug interactions in vivo. Biochemical pharmacology. 1998; 55(2):113-22.
  - <sup>19</sup> Boehm JS, Hahn WC. Immortalized cells as experimental models to study cancer. Cytotechnology. 2004; 45(1-2):47-59.
  - <sup>20</sup> Masters JR. Human cancer cell lines: fact and fantasy. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000; 1(3):233-6.
  - <sup>21</sup> Berzofsky JA, Terabe M, Oh S, Belyakov IM, Ahlers JD, Janik JE, et al. Progression new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. The Journal of clinical investigation. 2004; 113(11): 1515-25.
  - <sup>22</sup> Mueller-Klieser W. Three-dimensional cell cultures: from molecular mechanisms to clinical applications. The American journal of physiology. 1997 Oct;273(4 Pt 1):C1109-23.
  - <sup>23</sup> Shibue T, Brooks MW, Inan MF, Reinhardt F, Weinberg RA. The outgrowth of micrometastases is enabled by the formation of filopodium-like protrusions. Cancer Discov. 2012 Aug;2(8):706-21. Epub 2012 May 18.
-

- 
- <sup>24</sup>Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004 Apr;36(4):568-84.
- <sup>25</sup>Minuth W.W., M. Sittinger, S. Kloth. Tissue engineering generation of differentiated artificial tissues for biomedical applications. *Cell Tissue Res*, 291 (1998), p.1
- <sup>26</sup>Freshney RI. Cell Line provenance. *Cytotechnology*. 2002; 39:55-67.
- <sup>27</sup>Hesse F, Wagner R. Developments and improvements in the manufacturing of human therapeutics with mammalian cell cultures. *Trends in biotechnology*. 2000 Apr;18(4):173-80.
- <sup>28</sup>ATCC – Cell Authentication Testing Service. The essentials of life science research. Globally delivered™. Manassas, Virginia; [acesso em 10 Jun. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/mdkk7>
- <sup>29</sup>DSMZ – Services Human and Animal cell lines. Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures. Braunschweig, Germany; [acesso em 10 Jun. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/sTkvl>
- <sup>30</sup>JCRB - Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank. [homepage na internet]. National Institute of Biomedical Innovation. Ibaraki, Japão; [acesso em 10 Jun. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/EFbPG> (website americana); <http://goo.gl/qTziy> (website japonês)
- <sup>31</sup>RIKEN - Cell line validation testing Cell Bank, RIKEN BioResource Center. Ibaraki, Japão. [acesso em 10 Jun. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/5CyEU>
- <sup>32</sup>Capes-Davis A, Theodosopoulos G, Atkin I, Drexler HG, Kohara A, MacLeod RA, et al. Check your cultures! A list of cross-contaminated or misidentified cell lines. *International journal of cancer*. 2010, Jul 1;127(1):1-8.
- <sup>33</sup>Nims RW, Shoemaker AP, Bauernschub MA, Rec LJ, Harbell JW. Sensitivity of isoenzyme analysis for the detection of interspecies cell line cross-contamination. *In vitro cellular & developmental biology*. 1998 Jan;34(1):35-9.
- <sup>34</sup>MacLeod RA, Kaufmann M, Drexler HG. Cytogenetic harvesting of commonly used tumor cell lines. *Nature protocols*. 2007;2(2):372-82.
- <sup>35</sup>American Type Culture Collection Standards Development Organization Workgroup ASN-0002. Cell line misidentification: the beginning of the end. *Nature Reviews Cancer*. 2010; 10: 441-8.
- <sup>36</sup>Liu MY, Lin SC, Liu H, Candal F, Vafai A. Identification and authentication of animal cell culture by polymerase chain reaction amplification and DNA sequencing. *In vitro cellular & developmental biology*. 2003; 39(10):424-7.
- <sup>37</sup>Caawood, AH. DNA Fingerprinting. *Clinical Chemistry*. 1989; 35(9):1832-7
- <sup>38</sup>Barallon R, Bauer SR, Butler J, Capes-Davis A, Dirks WG, Elmore E, et al. Recommendation of short tandem repeat profiling for authenticating human cell lines, stem cells, and tissues. *In vitro cellular & developmental biology*. 2010; 46(9): 727-32.
- <sup>39</sup>Koreth J, O'Leary JJ, O'D McGee J. Microsatellites and PCR genomic analysis. *The Journal of pathology*. 1996; 178(3): 239-48.
- <sup>40</sup>Chakraborty R, Stivers DN, Su B, Zhong Y, Budowle B. The utility of short tandem repeat loci beyond human identification: implications of development for new DNA typing systems. 1999; 20(8): 1682-96.
- <sup>41</sup>Butler JM. *The National Institute of Standards and Technology (NIST) - Short Tandem Repeat DNA. Standard Reference Database*, [homepage na internet]. U.S. Department of Commerce. Gaithersburg, MD. [acesso em 26 Out. 2012]. Disponível em: <http://www.cstl.nist.gov/strbase/>
- <sup>42</sup>Butler JM, Hill CR: Biology and Genetics of new autosomal STR loci useful for forensic DNA Analysis; *Forensic Sci Rev* 24:15;2012
- <sup>43</sup>Gilbert DA, Reid YA, Gail MH, et al. Application of DNA Fingerprints for Cell-line Individualization. *American Journal of Human Genetics*. 1990; 47(3):499-514.
-

- 
- 44 Masters JR, Thomson JA, Daly-Burns B, Reid YA, Dirks WG, Packer P, et al. Short tandem repeat profiling provides an international reference standard for human cell lines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001; 98(14):8012-7.
- 45 Perkel JM. Curing cell lines. *BioTechniques*. Aug(2011);51(2):85-90.
- 46 ATCC – ANSI/ATCC ASN-0002-2011. Authentication of Human Cell Lines: Standardization of STR Profiling. ANSI, Standards Store, 2012. The essentials of life science research. Globally delivered™. Manassas, Virginia; [acesso em 26 Out 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/MjYlg>
- 47 ATCC – STR Profile Database. The essentials of life science research. Globally delivered™. Manassas, Virginia; [acesso em 26 Out.2012]. Disponível em: <http://goo.gl/AMXis>
- 48 ATCC – Misidentified Cell Lines- Authentication Technology Applied at ATCC Reveals Misidentified Cell Lines. The essentials of life science research. Globally delivered™. Manassas, Virginia; [acesso em 26 Out. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/MmYAh>
- 49 Capes-Davis A, Reid YA, Kline MC, Storts DR, Strauss E, Dirks WG, et al. Match criteria for human cell line authentication: Where do we draw the line? *International journal of cancer*. 2012, Nov 8.
- 50 ICLAC - Standards Development Organization, ATCC. [homepage na internet]. Leading Biological Standards. Manassas, Virginia; [acesso em 11 Nov. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/W7qt8>
- 51 HPA- Health Protection Agency Culture Collections. [homepage na internet] Raising Awareness of Cell Line Misidentification, ECACC. Porton Down, UK; [acesso em 11 Nov. 2012]. Disponível em: [goo.gl/wdgnD](http://goo.gl/wdgnD)
- 52 Wikipedia, the free encyclopedia. List of contaminated cell lines. Wikimedia Foundation, Inc., a non-profit organization. [última atualização em 6 Abr 2012; acessado em 11 Nov. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/68H5p>
- 53 Capes-Davis A., Freshney R.I, Version 6.8 of the “List of Cross-Contaminated or Misidentified Cell Lines”(March 9, 2012)
- 54 Witkowski JA. Alexis Carrel and the mysticism of tissue culture. *Medical history*. 1979 Jul;23(3):279-96.
- 55 Romano P, Manniello A, Aresu O, Armento M, Cesaro M, Parodi B. Cell Line Data Base: structure and recent improvements towards molecular authentication of human cell lines. *Nucleic acids research*. 2009; 37(Database issue):D925-32.
- 56 Chatterjee, R. Cell biology. Cases of mistaken identity. *Science* 315 (5814):928–31; 2007.
- 57 Nelson-Rees WA. Responsibility for truth in research. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 2001; 356(1410): 849-51.
- 58 Masters JR. False cell lines: The problem and a solution. *Cytotechnology*. 2002 Jul;39(2):69-74.
- 59 Identity crisis. *Nature*. 2009; 457(7232): 935-6.
- 60 Stacey GN. Cell contamination leads to inaccurate data: we must take action now. *Nature*. 2000; 27; 403(6768): 356.
- 61 Gartler S. M. Genetic markers as tracers in cell culture. *Natl. Cancer Inst. Monogr*. 1967; 26: 167–195.
- 62 Masters JR. HeLa cells 50 years on: the good, the bad and the ugly. *Nature reviews*. 2002; 2(4):315-9.
- 63 Nelson-Rees WA, Flandermeyer RR, Hawthorne PK. Banded marker chromosomes as indicators of intraspecies cellular contamination. *Science*. 1974; 184: 1093–1096.
- 64 ATCC – American Type Culture Collection [homepage na internet]. The essentials of life science research. Globally delivered™. Manassas, Virginia; [acessado em 12 Nov. 2012]. Disponível em: <http://www.atcc.org/>
- 65 CityPaper.Feature. Image online: Wonder Woman-Henrietta Lacks. [acesso em 11 Nov. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/9gr9L>
-

- 
- <sup>66</sup> Dirks WG, MacLeod RA, Drexler HG. EVC304 (endothelial) is really T24 (bladder carcinoma): cell line cross-contamination at source. *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*. 1999; 35(10):558-9.
- <sup>67</sup> Liscovitch M, Ravid D. A case study in misidentification of cancer cell lines: MCF-7/AdrR cells (re-designated NCI/ADR-RES) are derived from OVCAR-8 human ovarian carcinoma cells. *Cancer letters*. 2007; 245(1-2):350-2.
- <sup>68</sup> Cohen, E., Ophir, I. and Shaul, Y. B. (1999). Induced differentiation in HT29, a human colon adenocarcinoma cell line. *J. Cell Sci.* 112, 2657-2666.
- <sup>69</sup> Eagle H. Propagation in a fluid medium of a human epidermoid carcinoma, strain KB. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955;89(3):362–4.
- <sup>70</sup> Jiang L, Zeng X, Wang Z, Chen Q. Cell line cross-contamination: KB is not an oral squamous cell carcinoma cell line. *Eur J Oral Sci* 2009;117(1):90–1.
- <sup>71</sup> Capes-Davis A., *ATCC - Pitfalls Associated with Cell Contamination, Misidentification and Authentication*". The Scientist. Exploring Life, Inspiring innovation. Webinar - *Turning the Tide: Resources to Reduce Cross-Contamination and Avoid Misidentified Cell Lines*", [acesso em 4 Out. 2012]. Disponível em: <http://goo.gl/sEkTT>
- <sup>72</sup> MacLeod RA, Dirks WG, Drexler HG. One falsehood leads easily to another. *International journal of cancer*. 2008 May 1;122(9):2165-8.
- <sup>73</sup> Nardone RM. Eradication of cross-contaminated cell lines: a call for action. *Cell biology and toxicology*. 2007; 23(6):367-72.
- <sup>74</sup> Journal of the National Cancer Institute - JNCI. [homepage na internet]. Instructions to Authors. [print ISSN: 0027-8874, online ISSN: 1460-2105]. Oxford University; Bethesda, EUA. [acesso em 22 Nov. 2011]. Disponível em: <http://goo.gl/qFTpP>
- <sup>75</sup> Wiley-Online Library. *International Journal of Cancer*. [homepage na internet]. Author Guidelines. Heidelberg, Germany; [acesso em 22 Nov. 2011]. Disponível em: <http://goo.gl/tYFlo>
- <sup>76</sup> AACR Journals: *Clinical Cancer Research*. [homepage na internet]. Instructions for Authors; [acesso em 22 Nov. 2011]. Disponível em: <http://goo.gl/FHUsX>
- <sup>77</sup> Eltonsy N, Gabisi V, Li X, Russe KB, Mills GB, Stemke-Hale K. Detection algorithm for the validation of human cell lines. *International journal of cancer*. Mar 15, 2012.
- <sup>78</sup> Dittmar KE, Simann M, Zghoul N, Schon O, Meyring W, Hannig H, et al. Quality of Cell Products: Authenticity, Identity, Genomic Stability and Status of Differentiation. *Transfus Med Hemother*. 2010, Apr;37(2):57-64.
- <sup>79</sup> Rosland GV, Svendsen A, Torsvik A, et al. Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation. *Cancer Res* 2009; 69:5331–9.
- <sup>80</sup> Torsvik A, Rosland GV, Svendsen A, Molven A, Immervoll H, McCormack E, et al. Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter. *Cancer research*. 2012, Aug 1;70(15):6393-6.
- <sup>81</sup> Buehring, G.C., E.A. Eby, and M.J. Eby. 2004. Cell line cross-contamination: how aware are mammalian cell culturists of the problem and how to monitor it? *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 40:211-215.
- <sup>82</sup> Cooper JK, Sykes G, King S, Cottrill K, Ivanova NV, Hanner R, et al. Species identification in cell culture: a two-pronged molecular approach. *In vitro cellular & developmental biology*. 2007 Nov-Dec;43(10):344-51
- <sup>83</sup> Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74
- <sup>84</sup> Pawlak G, Helfman DM. Cytoskeletal changes in cell transformation and tumorigenesis. *Current opinion in genetics & development*. 2001 Feb;11(1):41-7.
-

- <sup>85</sup> Schweppe RE, Klopper JP, Korch C, Pugazhenth U, Benezra M, Knauf JA, et al. Deoxyribonucleic acid profiling analysis of 40 human thyroid cancer cell lines reveals cross-contamination resulting in cell line redundancy and misidentification. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008 Nov;93(11):4331-41.
- <sup>86</sup> Tanabe, H., Takada, Y., Minegishi, D., Kurematsu, M., Masui, T., and Mizusawa, H. (1999) *Tissue Cult. Res. Commun.* 18, 329–338
- <sup>87</sup> Macleod RA, Dirks WG, Drexler HG. Where have all the cell lines gone? *Int J Cancer* 2012 Jul 31. [Epub ahead of print]
- <sup>88</sup> van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Miller GJ. TSU-Pr1 and JCA-1 cells are derivatives of T24 bladder carcinoma cells and are not of prostatic origin. *Cancer research*. 2001 Sep 1;61(17):6340-4.
- <sup>89</sup> Buehring, G.C., E.A. Eby, and M.J. Eby. 2004. Cell line cross-contamination: how aware are mammalian cell culturists of the problem and how to monitor it? *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 40:211-215.
-