



## **Evolução da capacidade regenerativa aplicada à saúde humana: uma breve revisão**

### **Evolution of regenerative capacity applied to human health: a brief review**

#### **Bianca Paulino Campanharo**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: biancapaulino1997@gmail.com

#### **Matheus Correia Casotti**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: matheus.c.casotti@gmail.com

#### **Debora Gonçalves Barbosa**

Ensino Médio Técnico

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: deboragb4@gmail.com

#### **Marina Reis Pires**

Ensino Médio Técnico

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: marina.pires@edu.ufes.br

#### **Aryanne Carolyne Silva Santos**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: aryannesilva2002@gmail.com

#### **Isabele Pagani Pavan**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: pavan.sinha@hotmail.com

**Iúri Drumond Louro**

Pós-Doutorado

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: iurilouro@yahoo.com

**Débora Dummer Meira**

Doutorado

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: debora.dummer.meira@gmail.com

**RESUMO**

O presente estudo faz uma progressão e atualização dos conhecimentos adquiridos da regeneração, por meio da avaliação dos métodos e modelos utilizados desde os anos iniciais das pesquisas nesta importante área até as etapas atuais. Nesse processo, para a elaboração deste artigo, realizou-se uma leitura aprofundada de trabalhos científicos sobre o assunto, a fim de contribuir para a construção do conhecimento em regeneração e seus impactos futuros para a evolução das ferramentas atuais utilizando modelos animais com capacidade regenerativa. Assim, esse estudo contribuiu para elaborar *insights* e dar continuidade ao conhecimento da regeneração animal para utilização na melhoria do complexo mecanismo da regeneração em seres humanos.

**Palavras-chave:** regeneração, evolução, medicina.

**ABSTRACT**

The present study makes a progression and update of the knowledge acquired in regeneration, by evaluating the methods and models used from the initial years of research in this important area up to the current stages. In this process, for the preparation of this article, an in-depth reading of scientific works on the subject was carried out in order to contribute to the construction of knowledge in regeneration and its future impacts for the evolution of the current tools using animal models with regenerative capacity. Thus, this study contributed to elaborate insights and give continuity to the knowledge of animal regeneration for use in the improvement of the complex mechanism of regeneration in human beings.

**Keywords:** regeneration, evolution, medicine.

**1 INTRODUÇÃO**

A regeneração de partes animais perdidas continua sendo um dos aspectos mais enigmáticos da biologia do desenvolvimento (SLACK, 2017).



Dada a distribuição generalizada de habilidades regenerativas em todo o reino animal, há hipóteses de que alguns mecanismos foram preservados através do tempo (KING; NEWMARK, 2012). Dessa forma, é essencial que se tenha as bases bem constituídas de seu funcionamento, a fim de ter uma visão mais coesa de como proceder nas pesquisas futuras. Para isso, muitos estudos utilizam animais modelo (simples e complexos) nas pesquisas em regeneração, a fim de entender esse processo e usá-lo no futuro para melhorar a saúde humana.

## 2 METODOLOGIA

Foi feita uma revisão bibliográfica do tipo qualitativa, sendo essa realizada por meio das seguintes Bases de Dados: *PubMed* e *Google Acadêmico*. Selecionou-se um total de treze (13) artigos científicos para elaboração e construção do presente estudo. Empregaram-se as seguintes palavras-chaves: “*Evolution*” e “*Regeneration*”. Os critérios de inclusão foram: a) Possuir como temática central a Evolução da Regeneração; b) Artigos publicados no período de 1992 a 2021. Os critérios de exclusão foram: a) Teses e Dissertações; b) Foram excluídos trabalhos que não compreendiam o tema.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 CAPACIDADE REGENERATIVA

A capacidade regenerativa em animais multicelulares é de imenso interesse na comunidade científica, sendo um dos atributos mais notáveis dos seres vivos. Essa propriedade supostamente surgiu inicialmente em animais multicelulares primários e foi posteriormente reduzida no decorrer da cascata evolutiva ao passo em que sua estrutura se tornou progressivamente mais complexa (DOLMATOV, 2020). Nesse cenário, discutiremos acerca da evolução dessa habilidade tão intrigante ao longo da filogenia.

A regeneração, conforme uma hipótese moderna, deve ser vista como uma propriedade elementar da vida que estava presente inicialmente em todos os espécimes, sendo posteriormente retida em resposta às pressões de



seleções específicas (CARNEVALI, 2006). Essa hipótese é reforçada pela presença da capacidade de regeneração em espécies distintas dos filos mais relevantes da árvore filogenética animal, havendo a chance de ser uma propriedade ancestral dos metazoários (BIDEAU *et al.*, 2021).

A evolução da capacidade de regeneração em animais multicelulares é uma questão enigmática, visto que permanecem dúvidas sobre como um aspecto supostamente benéfico sofreu tamanho declínio pela evolução. A denominada primeira regra da regeneração, que discorre sobre a diminuição da capacidade de regeneração dos animais com o aumento da complexidade anatômica, foi alterada por diversos autores separadamente a partir do século XIX. Nesse período também foram apresentados os contraexemplos iniciais de capacidade regenerativa filogeneticamente aperfeiçoada em animais (ELCHANINOV; SUKHIKH; FATKHUDDINOV, 2021).

### 3.2 MODELOS ANIMAIS

Ao longo dos anos, a regeneração foi desenvolvida em estudos em animais, o que até hoje vem gerando dados, informações e *insights* para mais estudos na área da Biologia Molecular e Celular. Nessa linha, é importante ressaltar que estes estudos possuem modelos com capacidade de regeneração para melhor compreender o processo e avaliar suas etapas, além de entender como os tecidos se comunicam entre si na sinalização, cicatrização e formação do novo tecido. Para isso, cada animal modelo é sujeito a cortes e análises, como o já foi feito com equinodermos (pepino-do-mar), sendo avaliados por métodos histológicos e celulares na reconstrução do trato digestivo, essenciais para delimitar as etapas da sua regeneração na evisceração, levando em consideração o ambiente controlado de laboratório (GARCÍA-ARRARÁS *et al.*, 1998).

À medida que os novos estudos foram desenvolvidos, aumentar-se-á a quantidade de dados moleculares, e, com o tempo, ter-se-á mais bases comparativas confiáveis para fornecer características moleculares únicas responsáveis pela regeneração do grupo dos pepinos-do-mar (MEDINA-



FELICIANO; GARCÍA-ARRARÁS, 2021). Estudos recentes com as hidras do filo dos cnidários buscaram determinar a orientação da cabeça, os quais os dados apresentaram que o fragmento se separa de acordo com o segmento original, mas não a posição original (TECHNAU; HOLSTEIN, 1992).

Outro modelo muito usado no estudo celular para compreensão da regeneração é a planária, partindo dos neoblastos, células-tronco com alta capacidade de divisão, que seguem a organização posicional genômica (REDDIEN; ALVARADO, 2004). Estudos mostraram que os mesmos são conservados na evolução animal e que seu novo comparativo representa uma nova direção promissora na pesquisa evolutiva (ACHIM *et al.*, 2018).

Os peculiares urodelos (*Caudata*), grupo de vertebrados que compõe as salamandras e os tritões, são extraordinários para a pesquisa de regeneração, especialmente a de membros, visto que seu potencial regenerativo os permite uma impecável regeneração epimórfica de diversos tecidos afetados por amputação ou lesão, sem a formação de cicatrizes durante a vida. Esses organismos são os únicos vertebrados tetrápodes capazes de restabelecer um ambiente “embrionário” ou “indiferenciado” para que o novo desenvolvimento aconteça a partir da diferenciação celular. Durante essa etapa, os caudados apresentam a expressão de diversos genes, um parâmetro que evoca o verificado no decorrer da embriogênese (ROY; LÉVESQUE, 2006).

De maneira extraordinária, os modelos com vertebrados são pioneiros nos estudos da regeneração dos membros humanos, assim escolhendo avaliar/pesquisar outros vertebrados que possuem essa capacidade de regeneração. Neste seguimento, avaliam o processo nos peixes zebras, tritões e axolotes, que possuem a formação de apêndices complexos, mais próximos dos humanos, sendo um desafio para a ciência ainda hoje. Assim, pesquisas que deem ênfase no entendimento de como funcionam os genes e as proteínas também são aliados nessa busca da medicina regenerativa. No ambiente da medicina regenerativa, identificar etapas para a novidades evolutivas pode indicar uma direção para uma extensão da capacidade para os mamíferos, assim, os estudos com salamandras podem continuar a informar e ampliar esses



objetivos (BROCKES; GATES, 2014).

#### **4 CONCLUSÃO**

Nesse contexto, pode-se inferir que a capacidade regenerativa provavelmente se trata de um atributo primitivo na cascata evolutiva, sendo mantida ou suprimida por diversos fatores, não necessariamente relacionados com a frequência de danos. Contudo, devido ao material escasso para comparação evolutiva, assim como a tecnologia atual, ainda faltam muitos dados e estudos para achar esse elo e aplicá-lo na saúde humana. Mesmo após todo o conhecimento gerado nos últimos anos, ainda não foi o suficiente para resolver a questão de forma definitiva e, com isso, a permanência das pesquisas utilizando modelos regenerativos servirão para alinhar qual o melhor caminho a ser seguido para resolver o complexo mecanismo da regeneração humana.



## REFERÊNCIAS

ACHIM, V. *et al.* Whole-body single-cell sequencing reveals transcriptional domains in the annelid larval body. **Molecular Biology and Evolution**, V.35, n. 5, p. 1047–1062, 2018.

BIDEAU, L. *et al.* Animal regeneration in the era of transcriptomics. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 8, p. 3941–3956, 2021.

BROCKES, P. J.; GATES, B. P. Mechanisms underlying vertebrate limb regeneration: lessons from the salamander. **Biochemical Society Transactions**, V. 42, n.81, part 3, 2014.

CARNEVALI, C. Regeneration in Echinoderms: repair, regrowth, cloning. **Invertebrate Survival Journal**, v. 3, p. 64–76, 2006.

DOLMATOV, I. Y. Variability of Regeneration Mechanisms in Echinoderms. **Russian Journal of Marine Biology**, v. 46, n. 6, p. 391–404, 2020.

ELCHANINOV, A.; SUKHIKH, G.; FATKHUDDINOV, T. Evolution of Regeneration in Animals: A Tangled Story. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 9, n. March, p. 1–14, 2021.

GARCÍA-ARRARÁS, E. J. *et al.* Cellular mechanisms of intestine regeneration in the sea cucumber, *holothuria glaberrima selenka* (holothuroidea:echinodermata). **The Journal Of Experimental Zoology**. V. 281, p. 288–304, 1998.

KING, R. S.; NEWMARK, P. A. The cell biology of regeneration. **Journal of Cell Biology**, 196(5), 553-562, 2012.

MEDINA-FELICIANO, J. G.; GARCÍA-ARRARÁS. J. E. Regeneration in echinoderms: molecular advancements. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, Vol. 9, 2021.

REDDIEN, P. W.; ALVARADO, A. S. Fundamentals of planarian regeneration. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol**, V. 20, p. 725–757, 2004.

ROY, S.; LÉVESQUE, M. Limb regeneration in axolotl: Is it superhealing? **TheScientificWorldJournal**, v. 6, n. SUPPL.1, p. 12–25, 2006.

SLACK, J. M. Animal regeneration: ancestral character or evolutionary novelty?. **EMBO reports**, 18(9), 1497-1508, 2017.

TECHNAU, U.; HOLSTEIN, W. T. Cell sorting during the regeneration of hydra from reaggregated cells. **Developmental Biology**, V. 151, p. 117-127,1992.