

## Contemporâneo

### Células *Stem*, Regeneração

O estudo das células *Stem*, começou há mais de 50 anos, com Leroy Stevens. Células *stem*, células tronco ou células mãe são células indiferenciadas ou não especializadas, com duas propriedades peculiares: autorrenovação e potencial de diferenciação.

Autorrenovação é a capacidade que as células *stem* possuem de proliferar grandes células idênticas à original. Potencial de diferenciação é a capacidade que as células *stem* possuem de gerar células especializadas e diferentes tecidos.

Elas são classificadas em três níveis diferentes: células totipotentes, células pluripotentes e células multipotentes.

Células totipotentes são as únicas capazes de gerar um organismo completo, porque possuem a capacidade de gerar todos os tipos de células, todos os tecidos do corpo, incluindo tecidos embrionários e extraembrionários como a placenta. O óvulo fecundado (zigoto) e as células provenientes do zigoto, até a fase de 16 células, são o único exemplo que possuímos.

As células pluripotentes são capazes de gerar células dos três folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma, que gerarão todos os tecidos do organismo. Elas não podem originar um indivíduo completo.

As células pluripotentes induzidas, desenvolvidas pelo pesquisador Shinya Yamanaka, inicialmente em camundongos, em 2006 e após em humanos, em 2007, foram obtidas de uma forma revolucionária, através de reprogramação genética de células adultas. Elas são semelhantes às células *stem* embrionárias, apresentando as mesmas características de autorrenovação e potencial de diferenciação.

As células multipotentes possuem a capacidade de gerar um número limitado de células especializadas. São encontradas em quase todo corpo, sendo capazes de gerar células do tecido de que são provenientes. São responsáveis pela constante renovação celular que ocorre em nossos órgãos.

O primeiro professor titular da disciplina de nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) foi o professor doutor José Barros Magaldi. Ele foi também o primeiro presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Tinha várias atividades médicas, entre as quais manter, no prédio antigo da Faculdade de Medicina, um laboratório experimental. Uma vez ele contou para mim e para minha esposa Helga Maria, o que ele estava pesquisando. Explicou que quando se corta uma minhoca pelo meio nascem duas minhocas tal a capacidade de regeneração que esse e outros animais inferiores possuem. Nunca soube qual tipo de minhoca ele se referia. Existem cinco tipos de minhocas. A comum, que se encontra em quase todos os solos do Brasil e do mundo, geralmente usada como isca em pescarias amadoras ou outra. No laboratório do professor Antonio Barros de Ulhôa Cintra, no Hospital das Clínicas da FMUSP, conheci uma bem maior, cujo nome não me recordo.

Os homens também possuem alta capacidade de regeneração. Cortes na pele logo curam e a cicatriz, quando ficou, em pouco tempo desaparece completamente. Nosso fígado também possui alta capacidade de regeneração. Parte de um fígado pode ser doada para transplante, quando necessário, e os dois órgãos, do doador e do receptor, em pouco tempo readquirem todas suas antigas funções. Há pouco tempo descobriu-se que o neurônio, célula nervosa do cérebro, também pode se regenerar, o que antes pensava-se ser impossível.

Vamos para nossa área: os rins. Não existe remédio específico para os rins, mas quando deixamos tudo funcionando corretamente no organismo, normalizando-se a

pressão arterial, corrigindo-se a hiperglicemia, medicando-se o hipotireoidismo e a hiperuricemia; reduzindo-se a ingestão de carne, porque o metabolismo da carne é feito pelos rins com muito gasto de energia; e tomando-se outras medidas variáveis, conforme o caso, muitas lesões renais diminuem e muito tecido renal se regenera. Seguimos muitos portadores de doença renal crônica pré-dialítica, quase terminal, onde, com tratamento clínico das alterações encontradas e diminuição constante da pressão arterial, a doença estacionou e muitas vezes regrediu. Costumamos tornar pacientes hipertensos em hipotensos porque acreditamos que, de todas as medidas que tomamos, a mais importante é o controle rigoroso da pressão arterial.

Como é feita essa regeneração? Em quase todos os órgãos e também na pele há sangue circulante. Seriam as células hematopoiéticas as células multipotentes, que patrocinariam a regeneração? Nos rins costumamos ver, que as lesões glomerulares de uma glomerulonefrite pós-infecciosa podem regredir completamente, mas os glomérulos são ricos de sangue. Nas biópsias observamos que hemácias, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e outros elementos do sangue estavam presentes na fase aguda. Seriam eles responsáveis pela regeneração dos glomérulos? As lesões tubulares de uma necrose tubular aguda também costumam regredir. No início, após ter ocorrido a necrose, os túbulos ficam destruídos, dilatados e suas células achatadas, muitas delas anucleadas. Após cerca de vários dias, essas células tubulares aumentam, seu citoplasma regenera, ficando semelhante ao que era antes, mas algumas células estão anucleadas. O núcleo de uma célula vizinha entra em mitose e um desses núcleos migra para a célula que estava anucleada. Em algum tempo os túbulos recuperam quase todas suas funções. Durante todo processo de regeneração as células hematopoiéticas não são visíveis, embora deveriam estar presentes. Será que todas nossas células possuem capacidade regenerativa? Como aprendemos que o cérebro coordena todas as ações de nosso organismo, perguntamos: quem é responsável pela regeneração? Todas as células, as células hematopoiéticas ou o cérebro? Os rins são enervados por ramos de fontes distintas: o plexo celíaco, nervos esplâncnicos lombares e o plexo intermesentérico e hipogástrico superior. Nesses plexos existem fibras sensitivas, simpáticas e parassimpáticas, sendo estas últimas derivadas do nervo craniano vago. Não há nenhuma dúvida que as fibras sensitivas não entram nos rins, ficando apenas na cápsula, na pelve e nos ureteres. O interior dos rins não dói. No interior dos rins entram apenas as fibras simpáticas, aferentes e eferentes. As aferentes enviam instruções do cérebro para o bom funcionamento dos rins e as eferentes informam ao cérebro como elas foram cumpridas. As fibras parassimpáticas aparentemente não entram, pois o seu estímulo não altera as funções renais. Elas entram apenas na pelve e nos ureteres. Como as fibras simpáticas estão presentes em todos tecidos tornamos a perguntar: seria o cérebro, através do sistema nervoso simpático, o responsável pela regeneração nos homens e, provavelmente também, em outros animais? Ou seriam as células hematopoiéticas ou seriam todas células do organismo?



Jenner Cruz, titular e emérito da cadeira nº 39.