



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2014
<b>Local</b>	Porto Alegre
<b>Título</b>	Efeitos da interrupção da terapia de reposição enzimática em camundongos com mucopolissacaridose tipo I (MPS I)
<b>Autor</b>	ANA PAULA KRAUTHEIN SCHNEIDER
<b>Orientador</b>	URSULA MATTE
<b>Instituição</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica causada por mutações que afetam o gene da alfa-L-iduronidase (IDUA). Nesta, a enzima cuja função é de hidrolisar os glicosaminoglicanos (GAGs) heparan e dermatan sulfato tem sua atividade reduzida ou ausente. Como tratamento alternativo ao transplante de células tronco hematopoiéticas, a terapia de reposição enzimática (TRE) para MPS I foi aprovada há mais de uma década. Embora seja eficiente na correção de alguns aspectos da doença, a obtenção da enzima pelos pacientes através do sistema público de saúde se torna difícil e muitas vezes leva à interrupção do tratamento. Portanto, o objetivo deste trabalho foi verificar os efeitos da interrupção de tratamento em camundongos nocautes para o gene *Idua* (camundongos MPS I). Foram utilizados quatro grupos de animais (n=4-11/grupo): o grupo TRE, onde os animais MPS I (IDUA<sup>-/-</sup>) foram tratados com TRE (Laronidase®, 1,2 mg/kg a cada 2 semanas) desde o nascimento e sem interrupção; o grupo TRE-int., onde o tratamento foi iniciado ao nascimento, interrompido dos 2 aos 4 meses de idade e reintroduzido até os 6 meses; o grupo com animais MPS I não tratados; e o grupo com animais normais (IDUA<sup>+/+</sup>). Nestes, foram avaliados os níveis de GAGs urinário e tecidual, a função cardíaca, o comportamento, a distensão da aorta e a formação de anticorpos. Todos os animais foram eutanasiados aos 6 meses de idade. As análises estatísticas foram realizadas pelos testes ANOVA e Tukey post hoc e um valor de p < 0,05 foi considerado significativo. O símbolo \* denota significância versus MPS e o símbolo # evidência significância versus normal. Nossos resultados demonstram que os níveis de GAGs urinários foram significativamente reduzidos em ambos os grupos tratados, se mantendo baixos mesmo durante o período de interrupção de tratamento. A análise histológica por H-E demonstrou normalização no conteúdo de GAG no fígado, coração e pulmão. Aos 6 meses, os valores de fração de ejeção de ambos os grupos de animais tratados eram semelhantes aos animais normais (Normal: 60,2 ± 8,7\*; MPS I: 49,6 ± 12,19<sup>#</sup>; TRE-int: 59,6 ± 16 e TRE: 58,54 ± 6,9), o mesmo observado nos valores de fração de encurtamento (Normal: 36,7 ± 7,4\*; MPS I: 27,0 ± 6,0<sup>#</sup>; TRE: 40,4 ± 7,9\* e TRE-int: 35,8 ± 7,3). O comportamento no teste de campo aberto também foi normalizado nos grupos tratados. Já as paredes da aorta estavam significativamente mais distendidas no grupo TRE-int (Normal: 33 ± 10\*µm; MPS I: 73 ± 10,8<sup>#</sup> µm; TRE: 51 ± 9,8\* µm e TRE-int: 70,7 ± 16<sup>#</sup> µm). Curiosamente, a interrupção do tratamento não levou à formação de anticorpos após a sua reintrodução, sugerindo que a TRE neonatal induziu uma tolerância imunológica que foi mantida. Logo, sugerimos que a interrupção do tratamento pode ter efeitos deletérios sobre os órgãos que, durante o curso da doença, sofrem mudanças estruturais, como, por exemplo, as aortas. Além disso, os níveis de GAGs urinários podem não refletir com precisão o estado da doença, uma vez que estes não se apresentaram alterados após algumas semanas de interrupção, quando efeitos deletérios já eram encontrados em alguns órgãos. Apoio: FIPE-HCPA, CAPES, FAPERGS/MS/CNPq/SESRS(1151-2551/13-3).