

**P 1675****Efeito da inibição de catepsina B sobre a dilatação aórtica em camundongos com mucopolissacaridoses tipo I**

Giselle Renata Martins; Esteban Alberto Gonzalez; Angela Maria Vicente Tavares; Édina Poletto; Ursula da Silveira Matte; Guilherme Baldo - HCPA

**Introdução:** A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença autossômica recessiva, progressiva e multissistêmica, devido a mutações no gene da  $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA). Ela resulta no acúmulo dos glicosaminoglicanos heparan e dermatan sulfato no lisossomo. O comprometimento cardiovascular é descrito em todos pacientes, afetando principalmente as válvulas, miocárdio e aorta. As terapias disponíveis atualmente tem pouco efeito sobre as alterações cardiovasculares. Trabalhos anteriores indicam que a catepsina B (CtsB) poderia estar relacionada com as quebras na estrutura da elastina e a dilatação da aorta observada nos modelos animais de MPS I. Portanto, este trabalho objetivou avaliar o efeito da inibição de CtsB sobre a dilatação aórtica em camundongos MPS I. **Metodologia:** Camundongos MPS I (nocautes para o gene da IDUA, n=6-12/grupo) foram tratados com inibidor de CtsB (Ca074-Me, 10mg/Kg/dia) por via intraperitoneal dos 2 aos 6 meses de idade. Todos os animais tratados e seus controles (Normais e MPS I) foram eutanasiados aos 6 meses. Após a eutanásia, foram realizadas medidas de diâmetro da raiz da aorta com paquímetro. As aortas foram coletadas e realizou-se coloração de Verhoef Van Gieson (VVG) para avaliar quebras na estrutura de elastina. Adicionalmente, foram realizados ensaios de atividade de CtsB e ensaios de inibição para catepsinas K, S e B. A análise estatística foi feita por ANOVA e Tukey. O estudo foi aprovado no comitê de ética do HCPA. **Resultados:** Animais MPS I apresentaram dilatação da raiz aórtica (diâmetro 67% superior às normais,  $p<0,01$ ). A atividade de catepsina B mostrou-se aumentada nos camundongos MPS I ( $p<0,05$ ). Após o tratamento com inibidor, os animais apresentaram uma redução de 18% em relação aos MPS I ( $p<0,05$ ). No entanto, ainda possuindo valores 38% superiores aos normais ( $p<0,05$ ). Análises histológicas mostraram que os animais tratados apresentaram valores intermediários nas quebras de elastina. Os ensaios bioquímicos mostraram que apenas parte da atividade da catepsina B foi inibida, o que pode explicar a melhora parcial observada. **Conclusões:** Os resultados sugerem que a CtsB poderia estar envolvida no aumento do diâmetro da aorta na MPS I. A inibição da sua atividade in vivo reduz a dilatação, porém uma atividade residual desta protease ainda persiste devido à pobre distribuição do inibidor no tecido. **Unitermos:** Mucopolissacaridose; Catepsina B; Dilatação aórtica