



**Universidade:
presente!**

UFRGS
PROPEAQ



XXXI SIC

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

Evento	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2019
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA O CONTROLE DA GERAÇÃO DE ANGIOTENSINA II E SUAS APLICAÇÕES PARA ALTERAÇÕES VASCULARES
Autor	PAMELA ZANON
Orientador	MARKUS BERGER OLIVEIRA

ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA O CONTROLE DA GERAÇÃO DE ANGIOTENSINA II E SUAS APLICAÇÕES PARA ALTERAÇÕES VASCULARES.

Pamela Zanon¹, Markus Berger¹.

¹Laboratório de Bioquímica Farmacológica, Centro de Pesquisa Experimental, HCPA UFRGS, Porto Alegre, RS.

Introdução. Na visão clássica do sistema renina-angiotensina (RAS), a angiotensina II (AngII) é gerada pela ação da enzima conversora de angiotensina (ACE). Evidências recentes vêm sugerindo que possam existir vias alternativas de geração de Ang II no ambiente intracelular em determinadas condições patológicas. Nesses casos a principal enzima conversora de Ang II é a quimase. Em condições de hiperglicemia, produtos avançados de glicação podem ativar quimase, desviando toda a rota de geração de Ang II, causando hipertrofia e aumento de proliferação em células musculares lisas de vasos (VSMCs). Neste trabalho descrevemos a caracterização estrutural e farmacológica de uma nova molécula capaz de bloquear a quimase e uma série de eventos mediados por Ang II *in vitro* e *in vivo*.

Metodologia. A molécula capaz de inibir quimase foi isolada a partir de uma suspensão das sementes moídas da leguminosa *Canavalia ensiformes*, após precipitação com Sulfato de amônio e métodos de cromatografia de troca aniônica e afinidade em coluna de Tripsina-Sepharose. A estrutura do peptídeo isolado foi caracterizada por espectrometria de massas e métodos de modelagem molecular. O processo de inibição foi caracterizado com substrato sintético cromogênico para quimase (AAPF-PNA). As alterações vasculares foram estudadas *in vivo* em modelo de permeabilidade vascular em ratos e *in vitro* em cultura de células da musculatura lisa de aorta (linhagem A7r5-VSMCs). Projeto foi aprovado pelo CEUA-HCPA (170333).

Resultados. A nova molécula (denominada CETI) possui massa molecular de 8173 dáltons, é um trímero em solução aquosa, a estrutura é rica em cisteínas, resistente às variações de temperatura e pH e apresenta duas alças inibitórias, sendo capaz bloquear quimase com um IC₅₀ de 13,80 nM. É um inibidor competitivo clássico e ligante tempo-dependente de quimase. CETI bloqueia a geração de Ang II mediada por quimase humana e a atividade tipo-quimase de mastócitos isolados do peritônio de ratos. Também reduz a permeabilidade vascular induzida por um degranulador de mastócitos (composto 48/80) *in vivo*. VSMCs cultivadas em meio hiperglicêmico (glicose 25 mM) apresentam um aumento na geração intracelular de Ang II que é reduzida após o tratamento prévio com CETI. O inibidor também atenua uma série de eventos mediados por Ang II em VSMCs, tais como migração, proliferação e geração de espécies reativas de oxigênio.

Conclusão. Neste trabalho descrevemos a caracterização inédita de uma molécula capaz de bloquear uma via não-clássica do RAS, tendo, possivelmente aplicação terapêutica promissora em desordens vasculares.