

## TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NO TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I INICIADA NA FASE ADULTA VERSUS NEONATAL

Martinelli, B. Z., Baldo, G., Mayer, F., Carvalho, T., Meyer, F., Oliveira, P., Meurer, L., Tavares, A., Giugliani, R., Matte, U.

A mucopolissacaridose I (MPS I) é caracterizada por acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG) devido à deficiência da enzima alfa-L-iduronidase (IDUA). O depósito de GAG nos pacientes ocorre desde o nascimento e a terapia de reposição enzimática (TRE) é o tratamento atualmente utilizado. Em vista disso, o presente trabalho teve o objetivo de comparar a TRE iniciada logo após o nascimento com a iniciada na idade adulta, no modelo murino de MPS I. Para isso, utilizamos dois grupos de camundongos MPS I: um grupo recebeu TRE (Laronidase<sup>®</sup>, 1.2 mg/kg) por via intravenosa a cada duas semanas desde o nascimento (TRE-Neo, n=8); o outro grupo recebeu o mesmo tratamento, mas com início aos 60 dias de idade (TRE-Ad, n=6). Estes grupos foram comparados com camundongos MPS I não tratados (MPS, n=13) e normais (NI, n=10). Os animais foram sacrificados aos 6 meses. Usando o teste dymethyl-blue, verificamos que ambos os tratamentos foram capazes de restabelecer os níveis normais de GAG no fígado, baço, pulmão, rim e coração ( $p < 0.01$  vs MPS). A análise histológica confirmou a eficácia da terapia. Os tratamentos também preveniram a perda da contratilidade observada por ecocardiografia na MPS, com fração de ejeção similar aos camundongos NI e superior aos MPS ( $p < 0.05$ ). As articulações foram avaliadas por HE e alcian blue e demonstraram alterações nos animais MPS, as quais não foram corrigidas pela TRE-Neo e TRE-Ad. Os grupos tratados apresentaram melhora na locomoção e memória em testes comportamentais, o que nos levou a investigar se a enzima poderia passar a barreira hematoencefálica. Para tanto, 4 camundongos adultos MPS I foram sacrificados uma hora após a administração de Laronidase e foi observado um aumento na atividade enzimática no córtex cerebral ( $0.14 \pm 0.04$  vs  $0.05 \pm 0.04$  U/mg,  $p < 0.05$  vs MPS). Nas análises realizadas, TRE-Neo e TRE-Ad apresentaram benefícios similares, no entanto, órgãos pouco vascularizados, como articulações, são difíceis de corrigir e indicam a necessidade de terapias auxiliares.