

**AO 2176****Efeitos da inibição da catepsina B sobre a doença cardíaca e valvular em camundongos com mucopolissacaridose tipo I**

Esteban Alberto Gonzalez; Giselle Renata Martins; Angela Maria Vicente Tavares; Michelle Viegas; Edina Poletto; Roberto Giugliani; Ursula da Silveira Matte; Guilherme Baldo - HCPA

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença causada pela deficiência da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase. No sistema cardiovascular observa-se aumento do coração, disfunção das valvas cardíacas e redução da contratilidade do ventrículo esquerdo. Foi demonstrado que camundongos MPS I superexpressam catepsina B no sistema cardiovascular. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da inibição da catepsina B (CtsB) no coração e valvas de animais com MPS I. Foram avaliados 3 grupos (n=6-12/grupo): camundongos normais, camundongos MPS I sem tratamento (MPS I sem tto) e camundongos MPS I tratados com inibidor de CtsB (Ca074-Me, 10mg/Kg/dia) via i.p a partir dos 2 meses de idade. Aos 6 meses de idade, foram realizadas medidas ecocardiográficas para determinar as dimensões cardíacas e a função cardíaca pelo parâmetro de fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (LVSF). Os animais foram eutanasiados e as valvas foram coletadas para avaliar o espessamento por H-E, e a estrutura e o conteúdo de colágeno foram avaliadas por Picrosirius red sob luz polarizada. Ensaios de atividade de CtsB e ensaios de inibição para catepsinas K, S e B foram realizados no tecido cardíaco. Para as análises estatísticas foi usado ANOVA e Tukey post hoc. Os resultados indicam que o grupo MPS I sem tto apresenta dilatação cardíaca e perda de função comparada aos normais ( $p<0,05$ ). As valvas cardíacas se apresentam espessadas, com uma diminuição na estrutura intacta e no conteúdo de colágeno ( $p<0,05$ ). Após 4 meses de tratamento, as análises ecocardiográficas mostraram que camundongos tratados apresentaram parâmetros de contratilidade similar aos normais (LVSF= 36% normal vs 40% tratados), melhores que o de animais MPS I sem tto (27%,  $p<0,05$ ). A dilatação cardíaca também foi revertida. As valvas cardíacas mostraram uma diminuição significativa na espessura e melhora parcial na estrutura e conteúdo de colágeno. Observou-se que a CtsB é a única Cts ativa no tecido cardíaco mesmo após o tratamento, e que o tratamento inibe 65% da atividade de CtsB no coração comparado aos MPS I, embora ainda se apresente 2,7 vezes maior do que a atividade normal. Os resultados sugerem que a CtsB pode ser, pelo menos em parte, responsável pelas anormalidades cardíacas observadas na MPS I. A inibição da sua atividade in vivo melhora a estrutura e a funcionalidade cardíaca e destaca, a possibilidade de utilizar inibidores de catepsina como agente terapêutico nesta doença. Unitermos: Mucopolissacaridose; Doença cardíaca; Catepsina B