

A DOENÇA CARDIOVASCULAR PODE SER MELHORADA APÓS TRATAMENTO COM LOSARTANA NA MUCOPOLISSACARIDOSES I

Esteban Alberto Gonzalez^{1,2}, Angela Maria Vicente Tavarez^{1,3}, Edina Poletto^{1,2}, Roberto Giugliani⁴, Ursula Matte^{1,2}, Guilherme Baldo^{1,2,3}

¹ Centro de Terapia Genica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

² Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

³ Programa de pós-graduação em Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

⁴ Serviço de Genética Medica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

E-mail: egonzalez@hcpa.edu.br

Introdução: Mucopolissacaridose tipo I (MPS-I) é uma doença lisossomal causada pela deficiência de alfa-L-iduronidase. Dilatação aórtica e cardíaca são características comuns em pacientes com MPS-I. Alterações da via TGF- β têm sido relacionadas com doenças cardiovasculares e poderiam ser associadas à disfunção cardíaca em MPS-I. **Objetivo:** Verificar o efeito do bloqueio da via TGF- β com losartana sobre a doença cardiovascular em camundongos MPS-I. **Materiais e Métodos:** Camundongos MPS-I foram tratados com losartana (0.6g/L;n=11) ou propranolol (0.5g/L;n=5) a partir dos 2 meses. Camundongos *wild-type* e MPS-I não tratados foram utilizados como controles (n=12cada). Análises ecocardiográficas foram realizadas aos 6 meses de idade, previamente à eutanásia, para determinar a dimensão ventricular esquerda (VE), a função cardíaca mediante a fração de encurtamento (FE) e a resistência pulmonar vascular (RPV) na valva pulmonar. O diâmetro da aorta foi determinado por módulo-M e *in situ* utilizando um paquímetro digital, imediatamente após eutanásia. Cortes histológicos foram corados com H-E & Alcian-Blue para determinar a espessura das valvas ou Verhoef Van Gieson para analisar as quebras de elastina/mm na aorta. **Resultados:** Losartana diminuiu o diâmetro da aorta comparado com animais MPS-I não tratados (25%;p<0.01). Análises ecocardiográficas mostraram que losartana também melhorou a FE, RVP e preveniu a dilatação do VE. Camundongos MPS-I mostraram aumento da espessura da valva cardíaca (p<0.01) e nas quebras de elastina (p<0.01). Nenhum efeito do tratamento foi observado na espessura das valvas, mas a losartana normalizou as quebras de elastina. Propranolol melhorou a função e as dimensões cardíacas, mas não teve efeito

na aorta. **Conclusão:** Sugerimos que losartana é uma potencial terapia para a doença cardiovascular na MPS-I. Propranolol melhorou a função cardíaca, o qual sugere que a disfunção cardíaca pode ser independente da via de TGF- β , em contraste com losartana que mostrou um efeito sobre os vasos e a função cardíaca.

(150322; 17-0590).

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY CAN BE IMPROVED AFTER LOSARTAN TREATMENT IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I

Esteban Alberto Gonzalez^{1,2}, Angela Maria Vicente Tavarez^{1,3}, Edina Poletto^{1,2}, Roberto Giugliani⁴, Ursula Matte^{1,2}, Guilherme Baldo^{1,2,3}

¹ Gene Therapy Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

² Posgraduated program in Genetic and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

³ Posgraduated program in Physiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

⁴ Medical Genetics Services, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

E-mail: egonzalez@hcpa.edu.br

Introduction: Mucopolysaccharidosis type I (MPS-I) is a lysosomal storage disorder caused by deficiency of alpha-L-iduronidase. Aortic dilatation and heart enlargement are common features in MPS-I patients. Alterations of TGF- β pathway have been related to cardiovascular diseases and it may be associated to MPS-I heart dysfunction. **Aim:** To verify the effects of blocking the TGF- β pathway with losartan on cardiovascular disease in MPS-I mice. **Materials e Methods:** MPS-I mice were treated with losartan (0.6g/L in drinking water; n=11) or propranolol (0.5g/L; n=5) since 2 months of age. Wild-type (WT) and untreated MPS-I mice were used as controls (n=12 each). Echocardiographic analyses were performed at 6 months-old, before euthanasia, to determine the left ventricular (LV) dimensions, cardiac function by shortening fraction (LVSF) and pulmonary vascular resistance (PVR) at the pulmonary valve. Aortic root diameter was determined by M-mode, and *in situ* using a digital caliper immediately after euthanasia. Cardiovascular tissues were embedded in paraffin. Histological sections were stained with H-E & Alcian-Blue to determine valve thickness or Verhoef Van Gieson (VVG) to analyze elastin breaks per mm in the aorta. **Results:** Losartan decreased the aortic diameter compared to untreated MPS-I (25%, p<0.01). Echocardiographic analysis showed that losartan also improved the LVSF, the PVR and prevented enlargement of the LV. MPS-I mice presented increased heart valve thickening (p<0.01) and elastin breaks (p<0.01). No effect was observed on the valve thickness, but losartan normalized the elastin breaks. Propranolol improved cardiac function and LV dimensions but had no effect on the aorta. **Conclusion:** We suggest that losartan is a potential new therapy for cardiovascular disease in MPS-I.

Propranolol only improved cardiac function, which suggests that heart dysfunction may be independent from TGF- β signaling in contrast to losartan that showed an effect on vessels and on heart function.

(150322; 17-0590).