

**SUPEREXPRESSION DE RECEPTORES DE MANOSE-6-FOSFATO EM FIBROBLASTOS TRATADOS COM MEIO CONDICIONADO DE CÉLULAS BHK EXPRESSANDO ARILSULFATASE A**

Valeska Lizzi Lagranha, Talita Giacomet de Carvalho, Roberto Giugliani, Ursula da Silveira Matte

A captação de enzimas lisossômicas é mediada por 2 receptores de manose-6-fosfato (M6PR): o de 300KDa e o de 46KDa. Estudos prévios do nosso grupo demonstraram que a correção em fibroblastos de pacientes de Leucodistrofia Metacromática (LDM), deficientes em Arilsulfatase A (ARSA), aumentou significativamente a partir da terceira semana de tratamento. Nós especulamos que isto pode estar relacionado com uma regulação dos M6PR e, assim sendo, ARSA poderia ser usada para aumentar a captação de outras enzimas. Então, nosso objetivo foi avaliar a expressão de M6PR em fibroblastos após tratamento com meio condicionado de células BHK superexpressando ARSA (BHKARSA), bem como a posterior captação de alfa-Liduronidase (IDUA), outra enzima lisossômica. Para isso, fibroblastos LDM e normais foram tratados com meio de BHKARSA. Fibroblastos de pacientes com Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) foram tratados com meio de BHKIDUA e outro grupo pré-tratados com o meio de BHKARSA e em seguida com o meio de BHKIDUA. As atividades enzimáticas foram medidas e o RNA extraído para quantificação dos níveis de mRNA. Análise qualitativa foi realizada por imunocitoquímica. A expressão dos M6PR aumentou cerca de 2x na terceira e quarta semana, tanto em fibroblastos LDM quanto nos normais. Nos fibroblastos MPS I pré-tratados com meio de BHKARSA e em seguida de BHKIDUA, a atividade de IDUA aumentou cerca de 50x. Isto é mais que 14x o aumento observado nos fibroblastos sem pré-tratamento. A imunocitoquímica realizada corroborou esses achados. A explicação para essa superexpressão ainda é desconhecida. Juntos esses resultados sugerem que essa estratégia pode ser usada para melhorar a terapia de reposição enzimática, já que pode promover um aumento na captação de diferentes enzimas lisossômicas.