

30177

## EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COM INÍCIO TARDIO NO MODELO MURINO DE MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO I

Gabriela Pasqualim, Guilherme Baldo, Talita Giacomet de Carvalho, Angela Maria Vicente Tavares, Roberto Giugliani, Ursula da Silveira Matte

**Unidade/Serviço:** Centro de Terapia Gênica

A Mucopolissacaridose do tipo I (MPS I) é uma doença autossômica recessiva causada pela deficiência de  $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA, EC 3.2.1.76). Essa deficiência leva ao acúmulo progressivo dos glicosaminoglicanos (GAGs) sulfato de heparan e dermatan nos tecidos com subsequente alteração da função celular e dano em múltiplos órgãos. Existem evidências na literatura de que a introdução precoce da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) leva a um melhor prognóstico, principalmente para pacientes com a forma grave da doença (Síndrome de Hurler), prevenindo ou minimizando danos irreversíveis. Tendo em vista que a maioria dos pacientes brasileiros com MPS I é diagnosticada tardiamente e não recebe tratamento imediato, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da TRE na reversibilidade dos sintomas no modelo murino de MPS I. Animais com MPS I foram tratados dos 6 aos 8 meses com laronidase na dose de 1,2mg/kg a cada duas semanas e comparados com camundongos normais e MPS I não tratados de 8 meses. A TRE tardia foi efetiva na redução de GAGs urinários e viscerais. Apesar da normalização dos GAGs do miocárdio e da fração de encurtamento ventricular esquerda, a função cardíaca não foi completamente restaurada. A fração de ejeção ventricular esquerda e a razão entre aceleração e ejeção na artéria pulmonar dos camundongos tratados atingiram apenas níveis intermediários entre camundongos normais e não tratados. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na espessura da parede da aorta, mas as válvulas cardíacas foram significativamente reduzidas no grupo tratado. Uma grande variabilidade nos resultados dos testes comportamentais foi encontrada nos animais tratados, os quais apresentaram valores intermediários entre animais normais e não tratados. Esse achado não pode ser correlacionado com nenhuma outra variável como níveis de GAGs ou atividade de catepsina D no córtex cerebral, além da função cardíaca ou formação de anticorpos. Todos os animais que receberam laronidase desenvolveram anticorpos contra a enzima, sem que os níveis de anticorpos apresentassem correlação com os outros parâmetros analisados. Em conclusão, a administração da TRE tardia melhora diversos aspectos da doença e deve ser considerada sempre que possível.