

CLORANFENICOL AUMENTA A ATIVIDADE DE ALFA-L-IDURONIDASE EM FIBROBLASTOS DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I

FABIANA QUOOS MAYER; OSVALDO ALFONSO ARTIGALÁS, VALESKA LIZZI LAGRANHA, GUILHERME BALDO, IDA VANESSA SCHWARTZ, ROBERTO GIUGLIANI, URSULA MATTE

Introdução: A Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene da α -L-iduronidase (IDUA). A terapia de reposição enzimática é a terapia de escolha, embora limitada devido ao fato de que a enzima não ultrapassa a barreira hematoencefálica, não corrigindo os sintomas neurológicos. O stop codon read through (SCRT) é uma alternativa para aumentar a atividade enzimática em células com mutações de stop códon prematuro (SCP). Objetivo: Avaliar a expressão de IDUA antes e após o tratamento com geneticina ou cloranfenicol em cultura de fibroblastos de pacientes com MPS I. Métodos: Fibroblastos de três pacientes com MPS I (W402X/W402X, Q70X/1739G>T, R89W/W402X) foram tratados por 24 h com geneticina, cloranfenicol (200ug/mL) ou não receberam tratamento (n=4/grupo). A atividade de IDUA foi medida nas células e no sobrenadante por método fluorimétrico, os níveis de mRNA de IDUA foram avaliados por PCR quantitativo e o sequenciamento direto do cDNA dos pacientes heterozigotos foi realizado. A análise estatística foi realizada com os testes Friedman com comparações múltiplas (diferença significativa: $p<0,05$). Resultados: O tratamento com geneticina não aumentou a atividade e expressão de IDUA, enquanto o cloranfenicol aumentou mais de 100 vezes a atividade enzimática apenas nos heterozigotos. O sequenciamento do cDNA mostrou que apenas o alelo sem SCP estava sendo amplificado. Conclusões: Sugerimos que os alelos com SCP estão sendo degradados por Nonsense-mediated mRNA Decay e que por este motivo, o cloranfenicol deve ter outro mecanismo de ação além do SCRT. A partir disso, hipotetizamos que o cloranfenicol pode estar agindo como uma chaperona farmacológica, aumentando a estabilidade de IDUA. Apoio: Fipe/HCPA, CNPq