

eP1085**Caracterização farmacológica de um novo inibidor de quimase isolado de *Canavalia Ensiformis***

Pamela Zanon, Lucélia Santi, Walter Orlando Beys da Silva, Paula Barros Terraciano, Jonh R. Yates, Renata Ramos, Elizabeth Obino-Cirne Lima, Jorge Almeida Guimarães, Markus Berger - HCPA

Introdução. A quimase é uma serino-protease conhecida por seu papel essencial em processos fisiológicos, no entanto o aumento da concentração dessa enzima em locais de inflamação pode tornar difícil o seu controle por inibidores endógenos. Isso contribui para uma variedade de distúrbios, como por exemplo, o aneurisma de aorta onde a quimase tem papel fundamental na ativação de metaloproteinases de matriz e na produção de angiotensina II. Neste trabalho descrevemos o isolamento e a caracterização farmacológica de um novo inibidor de quimase obtido das sementes da leguminosa *Canavalia ensiformis* com potencial aplicação em modelos experimentais de aneurisma de aorta. **Metodologia.** O inibidor foi obtido por métodos clássicos de cromatografia e caracterizado por espectrometria de massas. A ação anti-inflamatória foi avaliada in vivo em modelo de permeabilidade vascular em ratos e in vitro em cultura de célula muscular lisa de aorta de rato. **Resultados e Conclusões.** O inibidor (denominado CETI) foi purificado a partir de sementes de *Canavalia ensiformis* por métodos clássicos de cromatografia líquida e a sequência de aminoácidos determinada por espectrometria de massas. Trata-se de um inibidor do tipo Bowman-Birk, possuindo duas alças reativas capazes de ligar especificamente tripsina e quimase. CETI inibe tripsina (IC₅₀ = 24.69 nM) e quimase (IC₅₀ = 140 nM), mas não inibe trombina, fator Xa, elastase, calicreína ou quimotripsina. In vitro, CETI bloqueou de maneira dose-dependente as proteases secretadas por mastócitos previamente isolados do peritônio de ratos e estimulados com o composto 48/80 (um degranulador de mastócitos). Da mesma forma, in vivo, CETI também bloqueou o aumento de permeabilidade vascular e edema induzidos pela injeção intradérmica do composto 48/80 em ratos. Dados preliminares indicaram que o CETI inibe com eficiência semelhante à quimase intracelular de células musculares lisas isoladas de aorta de rato previamente estimuladas em meio hiperglicêmico (glicose 25 mM). Nessas células a quimase pode tanto gerar diretamente angiotensina II a partir de angiotensina I, quanto ativar a secreção de metaloproteinases de matriz, ambos processos importantes na gênese e progressão do aneurisma de aorta. Atualmente estamos investigando se o CETI é capaz de bloquear esses efeitos e a proliferação das células musculares lisas com o objetivo de desenvolver um inibidor eficiente para testes pré-clínicos em modelos de aneurisma de aorta. **Palavras-chaves:** quimase, inflamação, proteases