

IMPACTO DO BLOQUEIO NEONATAL DE AT1 SOBRE A FUNÇÃO E ESTRUTURA CARDÍACA, SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA E ENZIMAS PRÓ E ANTIOXIDANTES EM RATOS ADULTOS EXPOSTOS A HIPERÓXIA NEONATAL

Jéssica Hellen Poletto Bonetto^{1,2}, Rafael O Fernandes^{1,2}, Daniela R Dartora¹, Aurélie Sonea¹, Ying He¹, Anik Cloutier¹, Adriane Belló-Klein², Anne Monique Nuyt¹

¹ Hospital Universitário e Centro de Pesquisa Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canadá

² Laboratório de Fisiologia Cardiovascular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: jpbnetto@gmail.com

Introdução: O estresse oxidativo é uma das principais condições adversas da prematuridade. Ratos neonatos expostos a altos níveis de O₂ neonatal desenvolvem disfunção cardiovascular na vida adulta, parcialmente mediado pelo sistema renina angiotensina (SRA). **Objetivo:** Investigar se o bloqueio neonatal do receptor AT1 de angiotensina II em ratos expostos à hiperóxia é cardioprotetor na idade adulta e sua possível associação com o SRA e estresse oxidativo. **Métodos:** Filhotes de ratos de Sprague-Dawley foram mantidos com suas mães à 80% O₂ (O₂) ou ar ambiente (Ctl) do terceiro ao décimo dia de vida. O bloqueador de AT1 (losartan) ou H₂O foram administrados por gavagem nos animais, do oitavo ao décimo dia de vida (20 mg/kg/dia, n=5-6/grupo). A função ventricular esquerda (VE), histo-morfometria e expressão dos componentes do SRA e enzimas pró e antioxidantes foram examinadas no VE de machos adultos com 16 semanas. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias seguido por SNK e apresentados como média ± DP. **Resultados:** Losartan atenuou as alterações por exposição à hiperóxia como a diminuição da pressão sistólica, a hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose. As mudanças morfo-funcionais observadas pelo losartan foram associadas a uma diminuição na expressão de AT1 (20%), aumento de AT2 (23%) e Mn-SOD (20%) e diminuição de gp91phox (28%) e xantina oxidase (64%). Losartan não preveniu a disfunção diastólica e a expressão reduzida do receptor Mas de angiotensina-(1-7) observada nos animais O₂-expostos. **Conclusão:** Nossos resultados indicam que o eixo angiotensina II-AT1 do SRA exerce um papel determinante na programação das mudanças cardíacas decorrentes de insultos mimetizando a prematuridade, associado a modulação da geração e eliminação de ROS, e que estudos sobre o papel do eixo

angiotensina-(1-7)-Mas devem ser realizados. Este trabalho foi financiado pelas agências: Canadian Institutes of Health Research, Heart and Stroke Foundation, Canada Foundation for Innovation e CNPq.

(Aprovação no comitê de ética: protocolos números 513-C e 31499).

IMPACT OF AT1 BLOCKADE AT EARLY LIFE ON CARDIAC FUNCTION AND STRUCTURE, RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM, AND PRO AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN ADULT RATS TRANSIENTLY EXPOSED TO NEONATAL HYPEROXIA

Jéssica Hellen Poletto Bonetto^{1,2}, Rafael O Fernandes^{1,2}, Daniela R Dartora¹, Aurélie Sonea¹, Ying He¹, Anik Cloutier¹, Adriane Belló-Klein², Anne Monique Nuyt¹

¹ Sainte-Justine University Hospital and Research Center, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

² Laboratory of Cardiovascular Physiology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: jpbnetto@gmail.com

Introduction: Oxidative stress is a major adverse postnatal condition of prematurity. Rats transiently exposed to neonatal high oxygen (O₂) develop cardiac dysfunction later in life, partly mediated by the renin angiotensin system (RAS). **Objective:** The present study aimed to investigate whether neonatal angiotensin II AT1 receptor blockade in rats transiently exposed to high O₂ is cardioprotective in adult ages and whether this is associated with changes in cardiac left ventricle (LV) RAS components, and pro-oxidant and antioxidant enzymes. **Methods:** Sprague-Dawley male pups were kept with their mothers in 80% O₂ (O₂) or room air (Ctl) from days P3 to P10 of life. AT1 blocker (losartan) or H₂O were given by gavage from P8 to P10 (20 mg/kg/day, n=5-6/group). LV intraventricular pressure, histomorphometry, expression of RAS components and pro- and antioxidant enzymes were examined in LV of adult 16 weeks old males. Data were analyzed by 2-way ANOVA followed by SNK and presented as mean ± SD. **Results:** Losartan attenuated high O₂-associated LV alterations such as decreasing of systolic pressure, cardiomyocyte hypertrophy, and fibrosis. The morpho-functional changes observed after neonatal losartan were associated with a decrease in AT1 (by 20%) and increase in AT2 expression (by 23%), upregulation of Mn-SOD levels (by 20%) and decrease in gp91phox (by 28%) and xanthine oxidase protein expression (by 64%). Losartan did not prevent LV diastolic dysfunction and reduced angiotensin-(1-7) Mas receptor expression in O₂-exposed rats. **Conclusion:** Our results indicate that the angiotensin II-AT1 receptor arm of the RAS plays a determinant role preterm-related programming of adult cardiac changes, associated to modulation of ROS generation and scavenging, and that the role of the angiotensin-(1-7)-Mas arm remains to be determined.

Work supported by the research grants from the Canadian Institutes of Health Research, Heart and Stroke Foundation, Canada Foundation for Innovation and by the CNPq.

(Ethics approval under protocol numbers 513-C and 31499).