

IMPACTO DO BLOQUEIO NEONATAL DE AT1 SOBRE A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA, INERVAÇÃO SIMPÁTICA E SINALIZAÇÃO ADRENÉRGICA CARDÍACA EM RATOS ADULTOS EXPOSTOS À HIPERÓXIA NEONATAL

Marina Siqueira Flores², Jéssica Hellen Poletto Bonetto^{1,2}, Daniela Ravizzoni Dartora¹, Alyson Deprez¹, Rafael Oliveira Fernandes^{1,2}, 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: marina.flores@ufrgs.br

Introdução: O desenvolvimento programado das doenças cardiovasculares em adultos nascidos prematuros está associado com vários mecanismos, entre eles o sistema nervoso simpático (SNS). Ratos adultos expostos a hiperóxia neonatal (mimetizando a prematuridade) desenvolvem disfunção cardíaca, parcialmente mediada pelo sistema renina angiotensina (SRA). **Objetivo:** Investigar o impacto da hiperóxia neonatal sobre a modulação autonômica, inervação e sinalização simpática ventricular esquerda (VE) e sua associação com o SRA e estresse oxidativo em ratos adultos. **Métodos:** Filhotes de ratos 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). Registros de pressão arterial e ECG adquiridos por 24h, variabilidade da pressão arterial (PA) e da FC, inervação simpática, sinalização adrenérgica e marcadores de estresse oxidativo foram examinados em ratos machos com 16 semanas. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias seguido por SNK e apresentados como média ± DP. **Resultados:** Não houve diferenças significativas entre os grupos para a PA e FC de 24h, bem como para a modulação autonômica. Os grupos O₂-expostos apresentaram ao aumento da expressão do receptor β1-adrenérgico (55%) e a diminuição da Troponina I (55%) e da inervação simpática (46%). O tratamento com losartan atenuou apenas a diminuição da Troponina I. Nenhuma diferença foi observada nos ROS totais e lipoperoxidação. **Conclusão:** A hiperóxia neonatal leva ao remodelamento da sinalização adrenérgica e simpática VE, sem, entretanto, impactar na PA e modulação autonômica

cardíaca. O tratamento com losartan pode promover cardioproteção modulando a Troponina I, aparentemente sem modulação central/local do SNS. Este trabalho foi financiado pelas agências: Canadian Institutes of Health Research, Heart and Stroke Foundation e Canada Foundation for Innovation e pelo CNPq.

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

IMPACT OF AT1 BLOCKADE AT EARLY LIFE ON CARDIAC AUTONOMIC MODULATION, SYMPATHETIC INNERVATION, AND ADRENERGIC SIGNALING IN ADULT RATS TRANSIENTLY EXPOSED TO NEONATAL HYPEROXIA

Marina Siqueira Flores², Jéssica Hellen Poletto Bonetto^{1,2}, Daniela Ravizzoni Dartora¹, Alyson Deprez¹, Rafael Oliveira Fernandes^{1,2}, 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: marina.flores@ufrgs.br

Introduction: The developmental programming of cardiovascular diseases in preterm adults is associated to several mechanisms, including the sympathetic nervous system (SNS). Rats exposed to high O₂ levels (mimicking prematurity) develop cardiac dysfunction later in life, partly mediated by the renin angiotensin system (RAS). **Objective:** To investigate the impact of neonatal high O₂ exposure on cardiac autonomic modulation, left ventricular (LV) sympathetic innervation and signaling, and its association with the RAS and oxidative stress in adult rats. **Methods:** Sprague-Dawley 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). Blood pressure (BP) and ECG recordings measured over 24 hours, HR and BP variability analysis (by using telemetry system), cardiac sympathetic innervation, adrenergic signaling and oxidative stress markers were examined in adult 16 weeks old males. Data analyzed by 2-way ANOVA followed by SNK and presented as mean ± SD. **Results:** No differences were observed between the groups for 24h BP and HR, as well as for autonomic modulation. O₂-exposed groups presented a significant increase on the β1-adrenergic receptor expression (55%) and a significant decrease on Troponin I (55%) and on sympathetic innervation (46%). Losartan did not prevent changes in sympathetic innervation and β1-adrenergic receptor but attenuated the decreased Troponin I. Total ROS levels and lipid peroxidation were not statistically different between the groups. **Conclusion:** Neonatal hyperoxia leads to adult LV sympathetic and adrenergic signaling remodeling, without impacting on BP and autonomic modulation though. Losartan neonatal

treatment can contribute to cardioprotection by modulating Troponin I, apparently without central or local SNS modulation. This work was supported by the agencies: Canadian Institutes of Health Research, Heart and Stroke Foundation, Canada Foundation for Innovation and by CNPq.

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