



## 6039-2. IDENTIFICACIÓN DE VÍAS GENÉTICAS ASOCIADAS AL DÉFICIT DE HIERRO A PARTIR DE MUESTRAS DE TRANSCRIPTOMA EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y SU ASOCIACIÓN CON HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD

Lidia Alcobero Torres<sup>1</sup>, Santiago Jiménez Marrero<sup>1</sup>, Marta Tajés Orduña<sup>1</sup>, Alberto Garay Melero<sup>1</sup>, Pedro Moliner Borja<sup>1</sup>, Sergi Yun Viladomat<sup>1</sup>, Cristina Enjuanes Grau<sup>1</sup>, Encarnació Hidalgo Quirós<sup>1</sup>, Esther Calero Molina<sup>1</sup>, Nuria Juan<sup>1</sup>, Marta Ruiz<sup>1</sup>, Lydia Sánchez Fernández<sup>1</sup>, María del Carmen Basalo Carbajales<sup>2</sup>, Josep Comín Colet<sup>1</sup> y Carles Díez López<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Hospital San Juan de Dios, Martorell.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El déficit de hierro (DH) es frecuente en la insuficiencia cardiaca (IC), siendo una potencial vía fisiopatológica del síndrome. El objetivo del proyecto fue identificar patrones de expresión genética asociadas con el metabolismo del DH y su asociación con eventos.

**Métodos:** Se seleccionaron 14 pacientes (7 con DH y 7 sin DH) con FEVI 12 g/l del estudio DAMOCLES, una cohorte unicéntrica de 1236 pacientes con IC. Se realizó un análisis completo del transcriptoma (RNAm) para identificar expresión genética diferencial entre grupos, ajustándose por covariables. Tras un análisis de ontología genética se seleccionaron finalmente 6 genes. Posteriormente se estudió la expresión de estos genes entre los pacientes con y sin DH y su asociación con eventos clínicos. Los datos se compararon dividiendo en terciles la expresión génica (expresión baja, media y alta), usando la regresión de Cox multivariante y representando modelos generalizados aditivos para detectar asociaciones.

**Resultados:** Los 6 genes son componentes del eje neurohormonal de la IC, la homeostasis del hierro y el metabolismo mitocondrial: receptor de transferrina (TFRC), ferritina mitocondrial (FTMT), sirtuina 7 (SIRT7), pequeña proteína integral de membrana 20 (SMIM20), adrenomedulina (ADM) y enzima convertidora de endotelina 1 (ECE1). No hubo asociación entre la expresión de ECE1, ADM y TFRC y los eventos. Los otros 3 genes sí se asociaron a eventos: la expresión intermedia de FTMT, en comparación con la expresión alta y baja, se asoció con la muerte por todas las causas [HR 3,956; IC 1,365-11,467] y el compuesto de muerte e ingreso por IC [HR 2,396; IC 1,043-5,502]. La fusión de expresión intermedia-alta de SIRT7 y SMIM20, en comparación con la expresión baja, se asoció con un mayor riesgo de muerte por todas las causas [HR 7,11; IC 1,365-11,467; HR 7,44 IC 1,88-27,93] y el resultado compuesto [HR 4,5; IC 1,784-16,92; HR 9,51; IC 2,70-33,53].

Objetivo compuesto primario

HR

IC95%

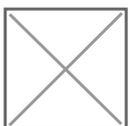
p

FTMT ?ct, T2 vsT1+T3	2,396	1,043-5,502	0,039
SIRT71 ?ct, T2+T3 vs T1	5,495	1,784-16,923	0,03
SMIM20 ?ct, T2+T3 vs T1	9,511	2,698-33,530	0,000459
TFRC ?ct, T3 vsT1+T2	1,042	0,347-3,126	0,942
ADM ?ct, T2+T3 vs T1	1,296	0,456-3,683	0,626
ECE1 ?ct, T2+T3 vs T1	1,489	0,588-3,767	0,401

Mortalidad por todas las causas

	HR	IC95%	p
FTMT ?ct, T2 vsT1+T3	3,956	1,365-11,467	0,011
SIRT71 ?ct, T2+T3 vs T1	7,122	1,848-27,438	0,004
SMIM20 ?ct, T2+T3 vs T1	7,44	1,882-27,930	0,03
TFRC ?ct, T3 vsT1+T2	2,056	0,700-6,036	0,19
ADM ?ct, T2+T3 vs T1	1,497	0,460-4,869	0,502
ECE1 ?ct, T2+T3 vs T1	1,083	0,310-3,783	0,9

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; TFRC: receptor de transferrina; FTMT: ferritina mitocondrial; SIRT7: sirtuína 7; SMIMI: pequeña proteína integral de membrana; ADM: adrenomedulina; ECE1: enzima convertidora de endotelina 1



**Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes con DH e IC se evidencia una relación significativa no lineal entre la tendencia de la expresión de los genes relacionados con vías de estrés oxidativo FTMT, SIRT7 y SMIM20 y los eventos clínicos. Esto subraya la importancia de mantener la homeostasis del hierro en la IC para evitar favorecer vías fisiopatológicas del síndrome, con consecuencias pronósticas en nuestros pacientes.