



## 4017-2. IDENTIFICACIÓN DE VÍAS GENÉTICAS ASOCIADAS AL DÉFICIT DE HIERRO A PARTIR DE MUESTRAS DE TRANSCRIPTOMA EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Santiago Jiménez Marrero, Lidia Alcoberro Torres, Marta Tajés Orduña, Sergi Yun Viladomat, Alberto Garay Melero, Pedro Moliner Borja, Cristina Enjuanes Grau, Esther Calero Molina, Encarna Hidalgo Quirós, Lydia Sánchez Fernández, Nuria Juan, Marta Ruiz, María del Carmen Basalo Carbajales, Josep Comin-Colet y Carles Díez

Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El déficit de hierro (DH) es una entidad frecuente en la insuficiencia cardiaca (IC), observándose en aproximadamente la mitad de los pacientes y asociándose con peor pronóstico y calidad de vida. El objetivo del estudio fue identificar patrones de expresión genética en sangre periférica asociados con el metabolismo del DH y que pudieran estar implicados en la fisiopatología de la IC.

**Métodos:** Se analizaron datos a partir de muestras de sangre periférica del estudio DAMOCLES (Definition of the neurohormonal Activation, Myocardial function, genOmic expression an CLinical outcomes in hEart failure patientS), una cohorte prospectiva unicéntrica de 1,236 pacientes con IC; considerándose en este proyecto pacientes con FEVI 12 g/dl). Se seleccionaron catorce pacientes para un análisis completo del transcriptoma (RNAm), 7 con DH y 7 sin DH (grupo control), con el objetivo de identificar expresión genética diferencial entre ambos grupos. A partir de este punto, se realiza una selección de genes sobreexpresados en el grupo de DH tras ajustar por covariables y basándose en evidencia científica previa.

**Resultados:** Excluyendo la definición de DH, no había otras diferencias entre los dos grupos analizado. Se apreciaron 1.128 transcripciones sobreexpresadas en el grupo de DH respecto al grupo control. Tras ajustar inicialmente por covariables, basándonos en la importancia clínica y focalizándonos en los genes asociados a vías metabólicas que están relacionadas con la IC, la regulación y el metabolismo del hierro celular, se seleccionaron 22 genes para análisis adicionales. A continuación realizamos un exámenes exhaustivos de ontología genética y se seleccionaron finalmente 6 genes, que resultaron ser componentes bien conocidos 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).

Resultados del análisis TLDA

Símbolo

ID vs Ct

p

|        |      |      |
|--------|------|------|
| ACO1   | 0,76 | 0,18 |
| ADM    | 0,62 | 0,03 |
| COA3   | 0,85 | 0,42 |
| COX17  | 0,66 | 0,08 |
| CXCL8  | 1,18 | 0,53 |
| ECE1   | 0,70 | 0,03 |
| FTMT   | 0,26 | 0,02 |
| HADHA  | 0,95 | 0,74 |
| LCN2   | 0,86 | 0,36 |
| LIG3   | 0,71 | 0,09 |
| MCUR1  | 0,76 | 0,15 |
| MT2A   | 1,05 | 0,79 |
| MYH7B  | 0,87 | 0,56 |
| SIRT7  | 0,63 | 0,02 |
| SMIM20 | 0,68 | 0,04 |
| STEAP3 | 1,02 | 0,92 |
| TFRC   | 1,31 | 0,03 |
| YME1L1 | 0,82 | 0,28 |

ZNF260

0,51

0,13

*Fold change* y valor p de los genes analizados por TLDA.



*Representación gráfica de los 6 genes expresados de forma diferenciada. Análisis de los niveles de ARNm de ADM, ECE1, FTMT, SIRT7, SMIM20 y TFRC. Los datos fueron normalizados y expresados como media  $\pm$  SEM. (\*p 0,05 vs Control).*

**Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes con IC se identificaron 6 genes con expresión diferenciada en el grupo con DH, todos implicados en vías de la homeostasis del hierro y eje neurohormonal de la IC. Nuestro trabajo permite realizar hipótesis de que estas vías génicas podrían estar compartidas en la fisiopatología tanto de la IC como del DH.