



# Paper de la família de gens Armcx1-6/Armc10 en l'esteatohepatitis no alcohòlica i el carcinoma hepatocel·lular

*Higuera M, Salcedo MT, Ventura M, Balibrea JM, Villarroya F, Soriano E, Mínguez B*

- El càncer hepàtic és el setè tipus de càncer amb més incidència (cinquè en homes)<sup>1</sup>
- Es diagnostiquen 782.000 casos/any mundialment i provoca 746000 morts<sup>1</sup>
- El càncer hepàtic és la segona causa de mort relacionada amb càncer i la primera causa de mort en pacients amb cirrosi
- La incidència de carcinoma hepatocel·lular està augmentant globalment

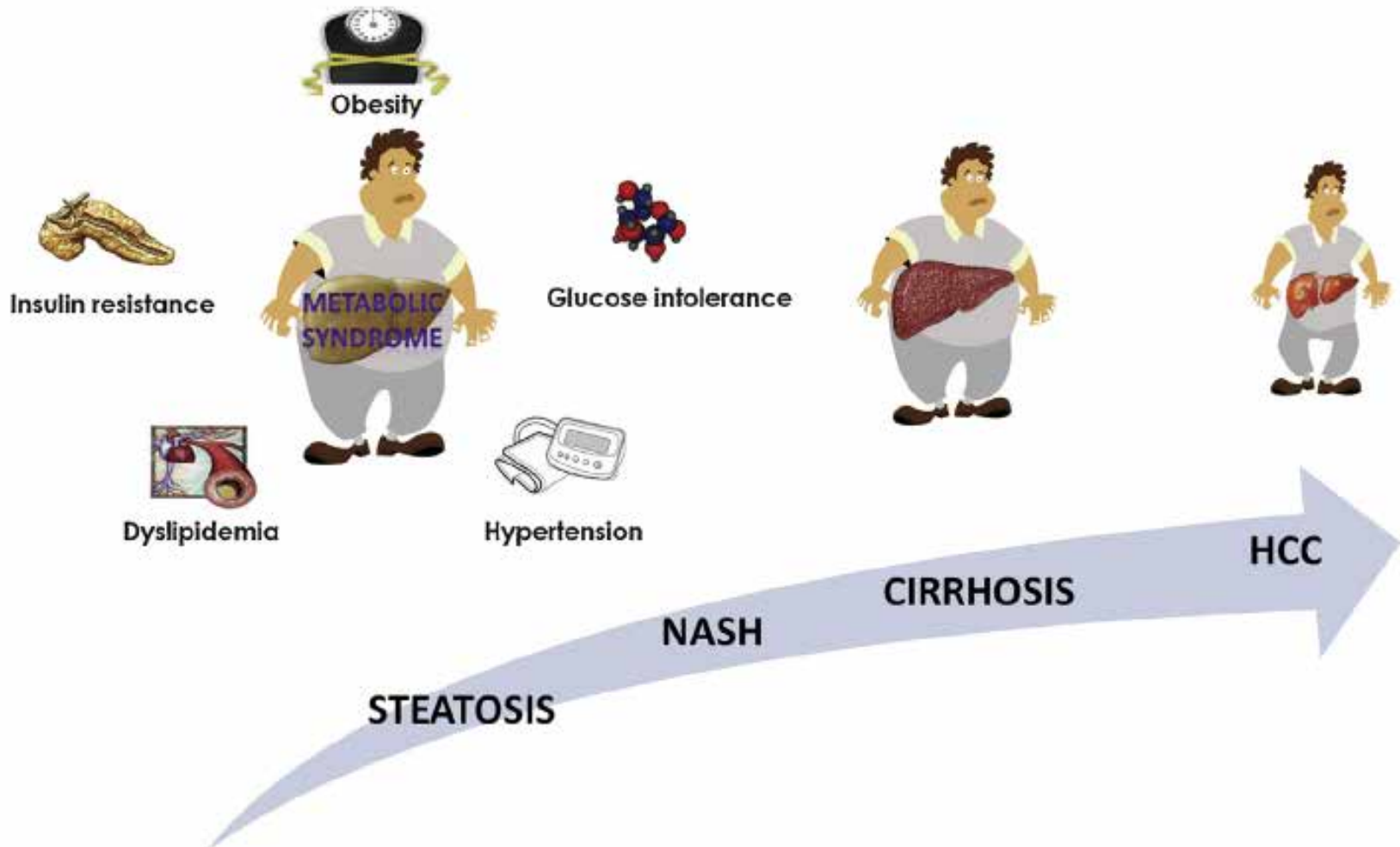
- Els factors etiològics són coneguts en la majoria de casos
- Factors més comuns: VHB, VHC, alcohol i síndrome metabòlica

Table 2. Geographical distribution of main risk factors for HCC worldwide.\*

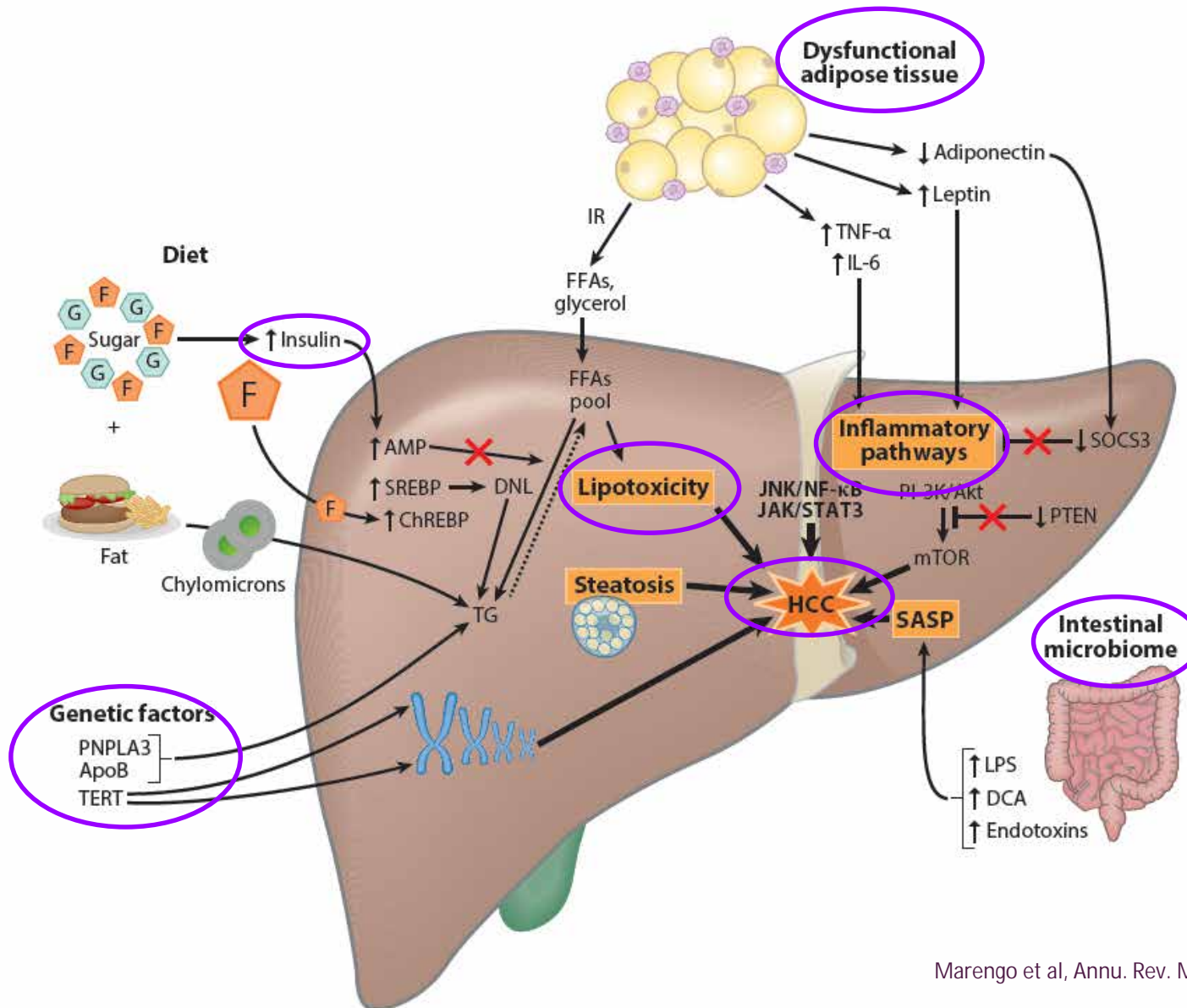
Geographic area	AAIR M/F	Risk factors		Alcohol (%)	Others (%)
		HCV (%)	HBV (%)		
Europe	6.7/2.3	60-70	10-15	20	10
Southern	10.5/3.3				
Northern	4.1/1.8				
North America	6.8/2.3	50-60	20	20	10 (NASH)
Asia and Africa		20	70	10	10 (Aflatoxin)
Asia	21.6/8.2				
China	23/9.6				
Japan	20.5/7.8	70	10-20	10	10
Africa	1.6/5.3				
WORLD	16/6	31	54	15	

\*Updated from Llovet *et al.* [99], according to IARC data [4]. AAIR, age-adjusted incidence rate.

# Malaltia hepàtica no alcohòlica i HCC

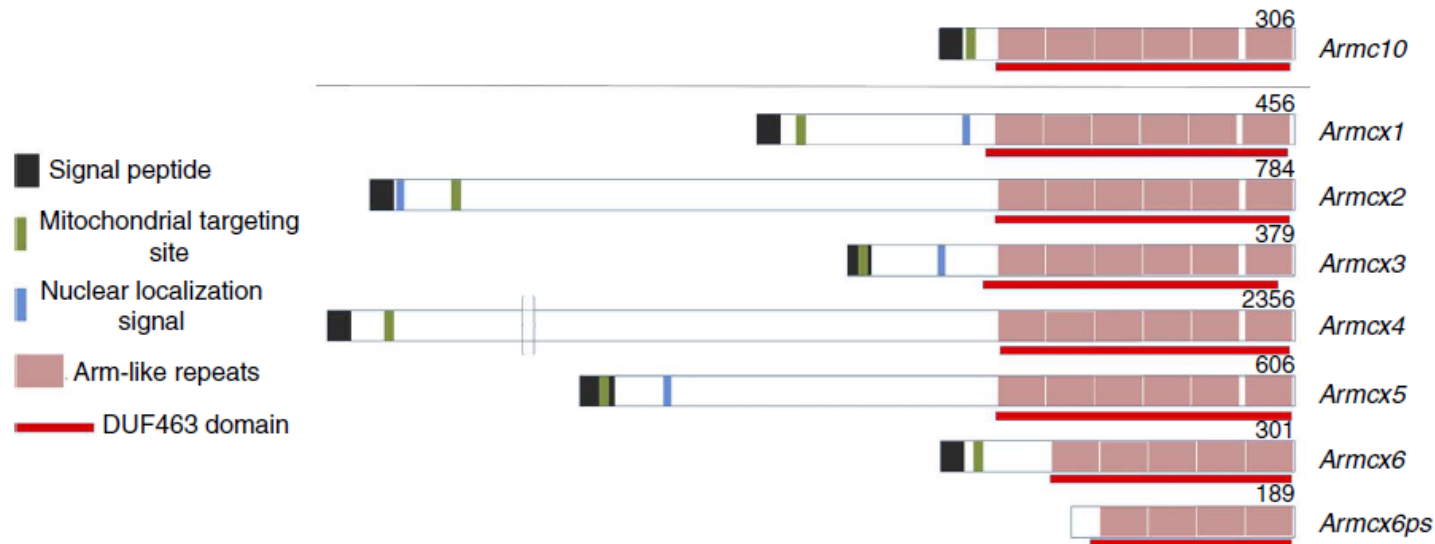


# Fisiopatologia del NASH i HCC



# Família ARM CX/ARMC10

- ARM CX1-6/ARMC10: Família de proteïnes que regulen la biologia mitocondrial i estan relacionades amb la via de senyalització Wnt/ $\beta$ -Catenin
  - § Es localitzen a la membrana interna del mitocondri
  - § Estan acoblades a la maquinària que regula el transport mitocondrial (Fissió I Fusió mitocondrial)
  - § Contenen un domini de senyalització mitocondrial I múltiples dominis  $\beta$ -Catenin en tàndem



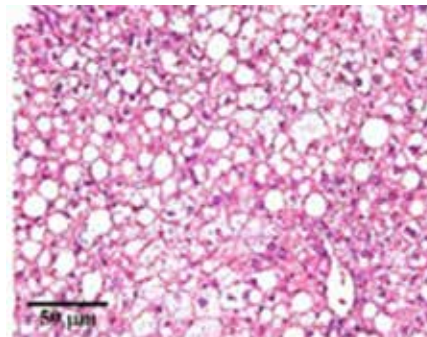
# Família ARMCX/ARMC10

## ARMC10

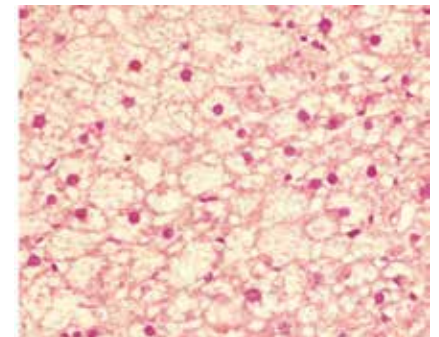
- Localitzat a la regió 7q11.22
- S'expressa de forma ubiqua
- S'ha detectat  
sobreregulació a HCC  
(Huang R et al. Cancer  
Res,2003)

## ARMCX3

- Localitzat a la regió Xq21.33-q22.2
- Ratolins ARMCX3-KD/KO tenen un fenotip obès
  - Increment de teixit adipós
  - Esteatosis hepàtica
  - Cúmulo de *lipid droplets* als hepatòcits

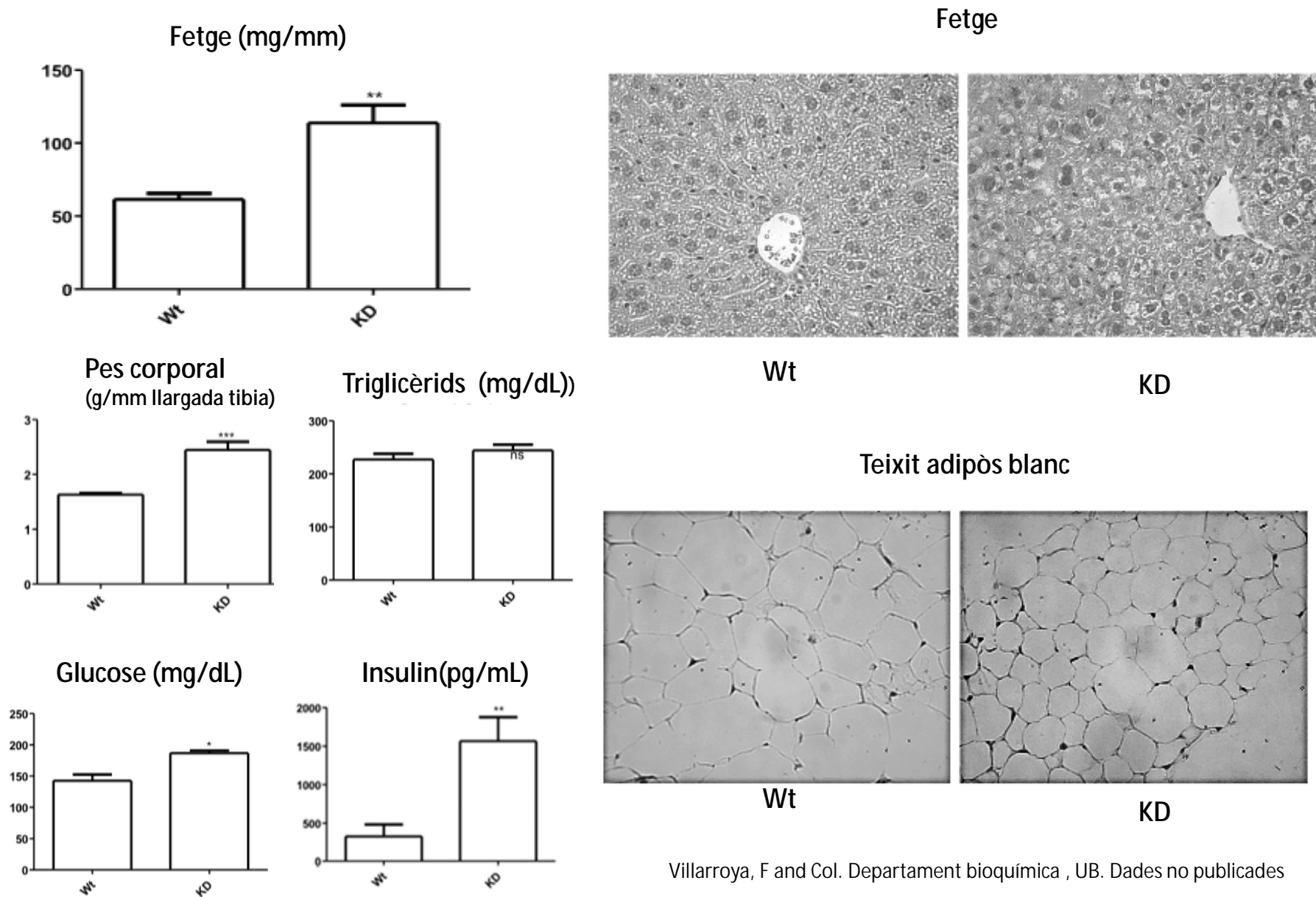


Fetge amb esteatohepatitis



Fetge ARMCX3-KO

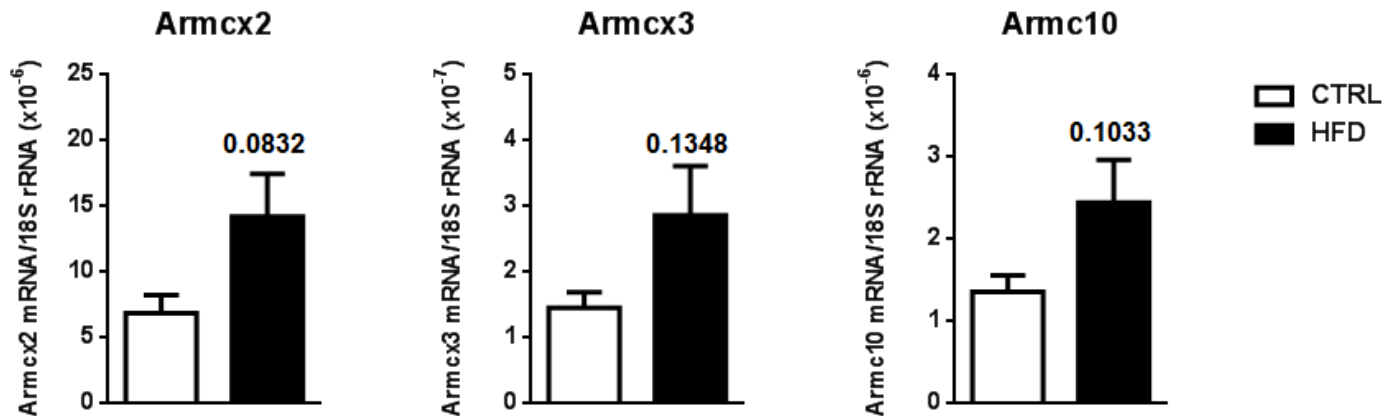
# Obesitat, hepatomegàlia i resistència a la insulina a ratolins ARMCX3 KD



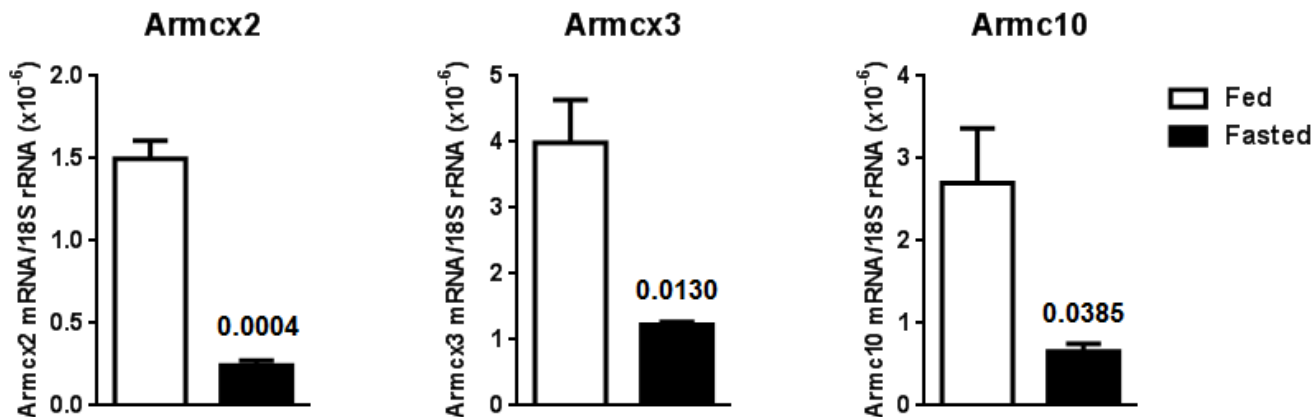


# Canvis dinàmics de l'expressió gènica d'ARMCX en funció de la dieta

Ratolins (C57BL/6J) alimentats amb dieta estàndard o alta en greixos



Ratolins (C57BL/6J) alimentats o en dejú



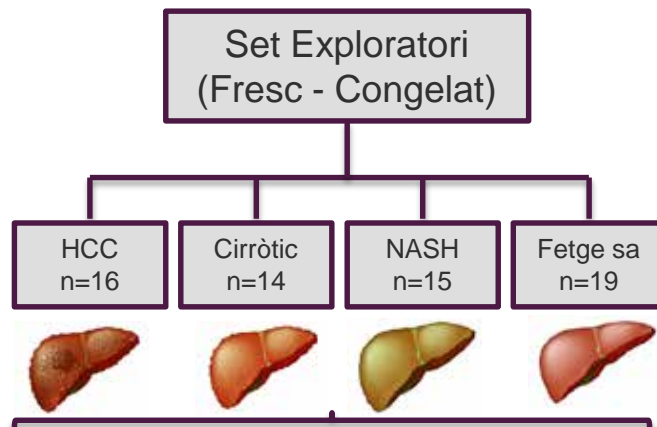
- 
- Degut a la relació entre la família de proteïnes Armcx/Armc10 i la via de senyalització Wnt/ $\beta$ -catenin, la desregulació de l'expressió d'aquests gens podria ser crucial en l'hepatocarcinogènesi mitjançant l'alteració de les funcions mitocondrials, la lipotoxicitat i l'alteració de la via Wnt/ $\beta$ -catenin

## Objectiu

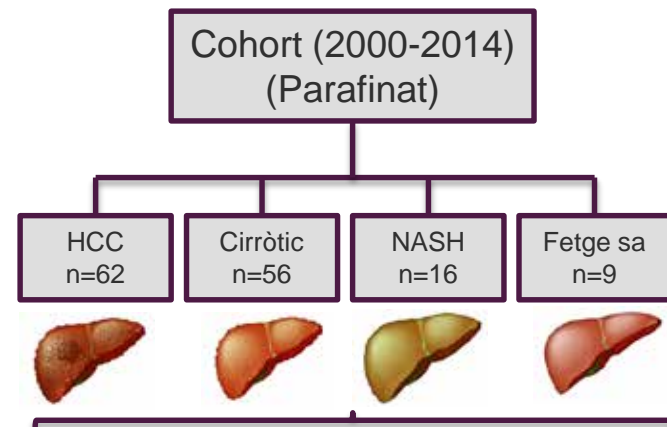
---

- Estudi de l'expressió gènica i proteica de la família ARM CX/ARM C10 en l'hepatocarcinoma humà

- Estudi de l'expressió gènica i proteica d'ARMCX/ARMC10 mitjançant WB i qRT-PCR a les línies cel·lulars humanes d'hepatocarcinoma: Hep3B, HepG2, HuH7, PLC5, Snu182, Snu387, Snu398, Snu423, Snu449
- Estudi de l'expressió gènica i proteica d'ARMCX/ARMC10 en mostres humanes d'hepatocarcinoma, fetge cirròtic, esteatohepatitis no alcohòlica i fetge sa

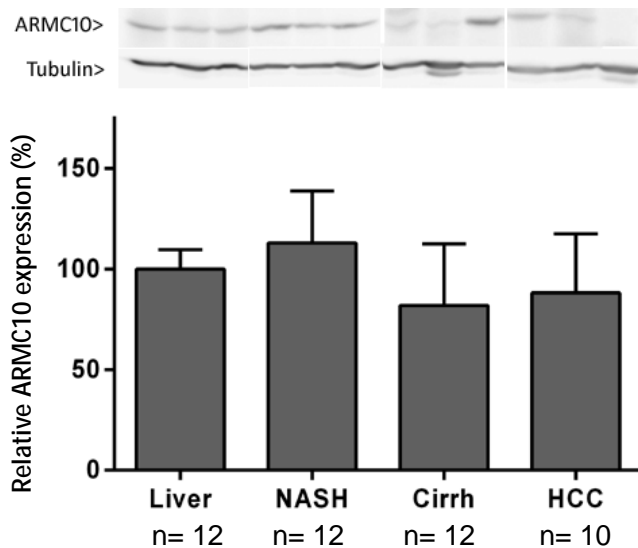
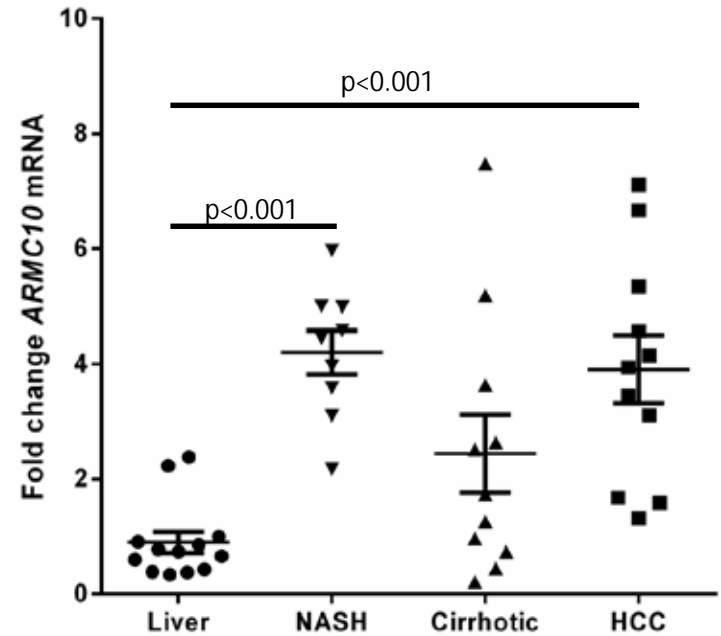
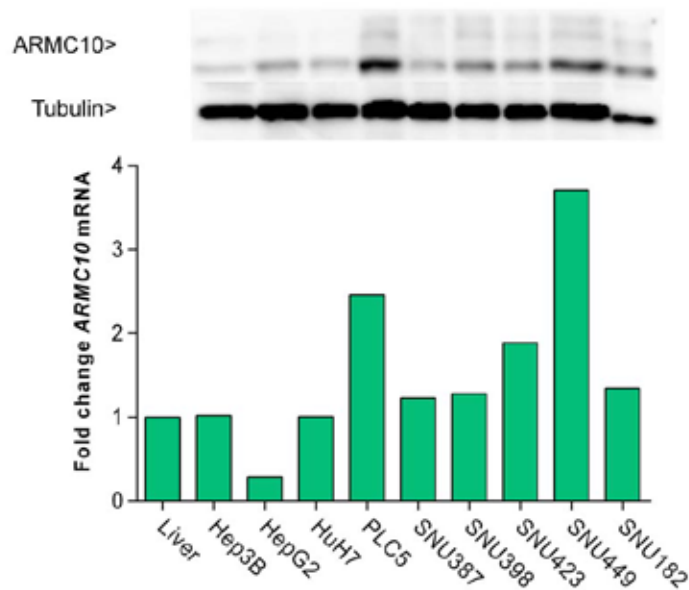


- qRT-PCR  
- WB



- qRT-PCR  
- IHQ

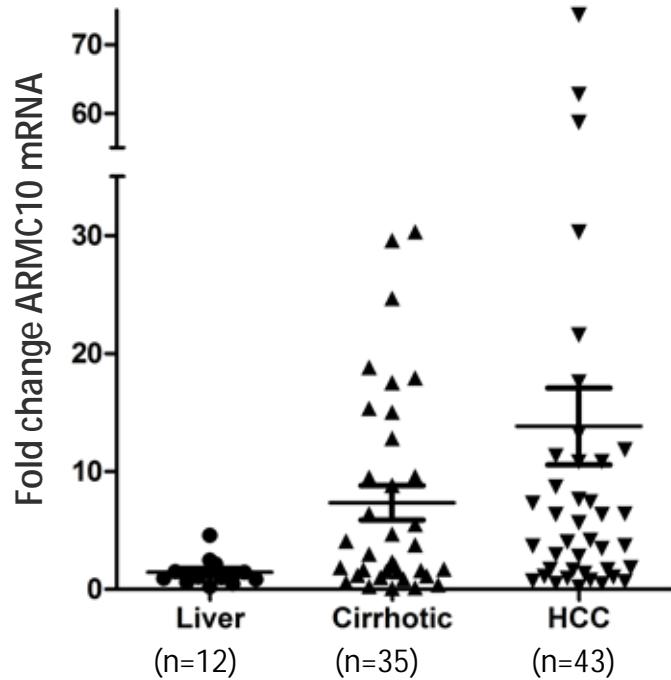
# Expressió d'ARMC10- set exploratori (Teixit Fresc-congelat)



n	13	9	11	11
Mean	0,9	4,2	2,4	3,9
Std. Deviation	0,66	1,14	2,24	1,96
Std. Error of Mean	0,18	0,38	0,68	0,59

N	12	12	12	10
Mean	100,0	113,0	82,0	88,1
Std. Error of Mean	9,60	7,44	8,84	9,31

# Expressió d'ARMC10- Cohort (Teixit Parafinat)

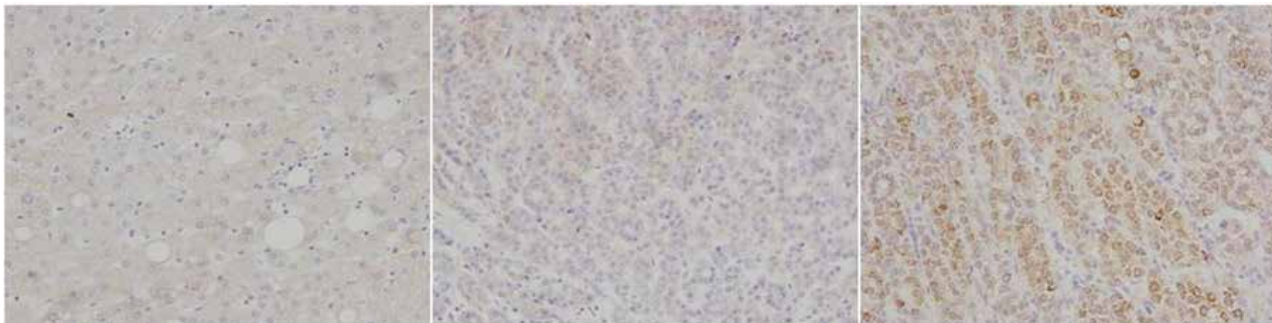


	Liver	Cirrh	HCC
n	12	35	43
Mean	1,440	7,357	13,82
Std. Deviation	1,187	8,653	21,37
Std. Error	0,3426	1,463	3,259

Fetge sa (n=7)

Cirròtic (n=33)

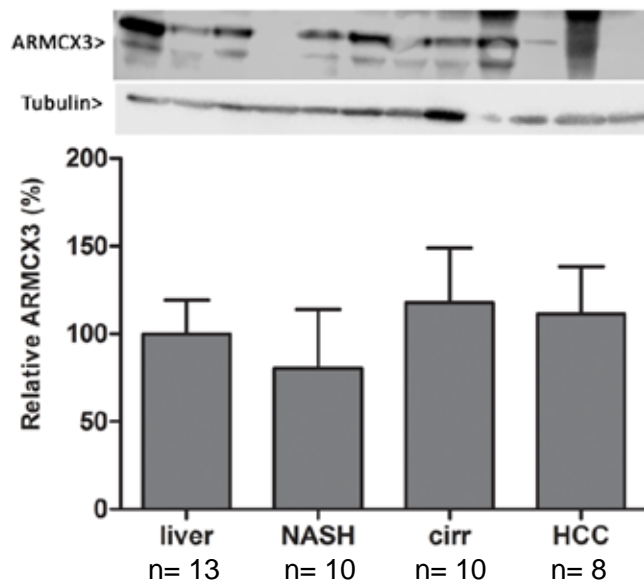
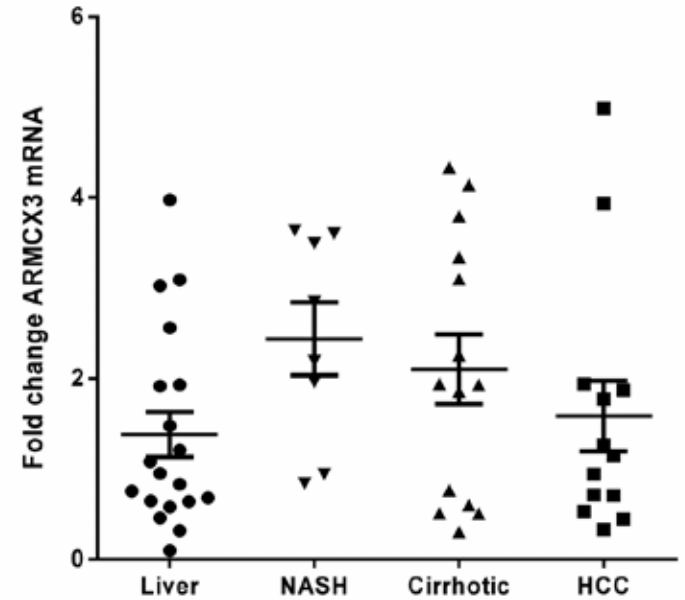
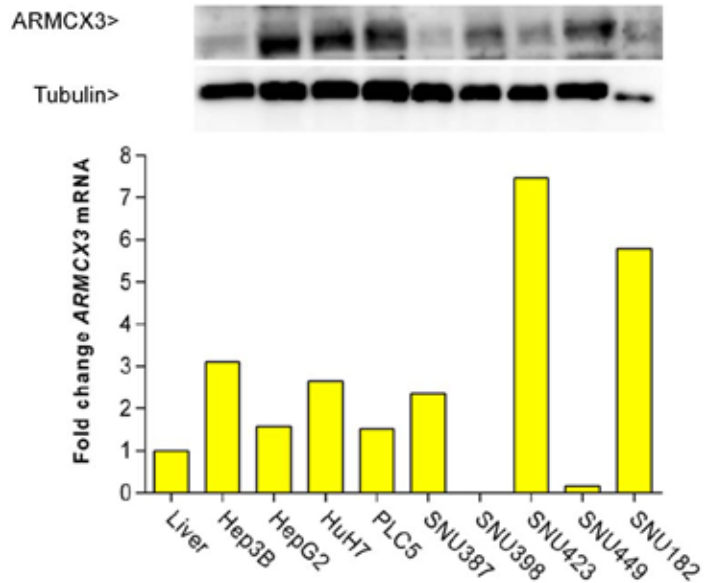
HCC (n=35)



	N	Cit	Mb
Liver	0	3/7 (42%)	0
Cirrh	0	28/33 (84%)	0
HCC	0	33/35 (94%)	0

# Expressió d'ARMCX3

## Set exploratori ( Teixit Fresc-congelat)

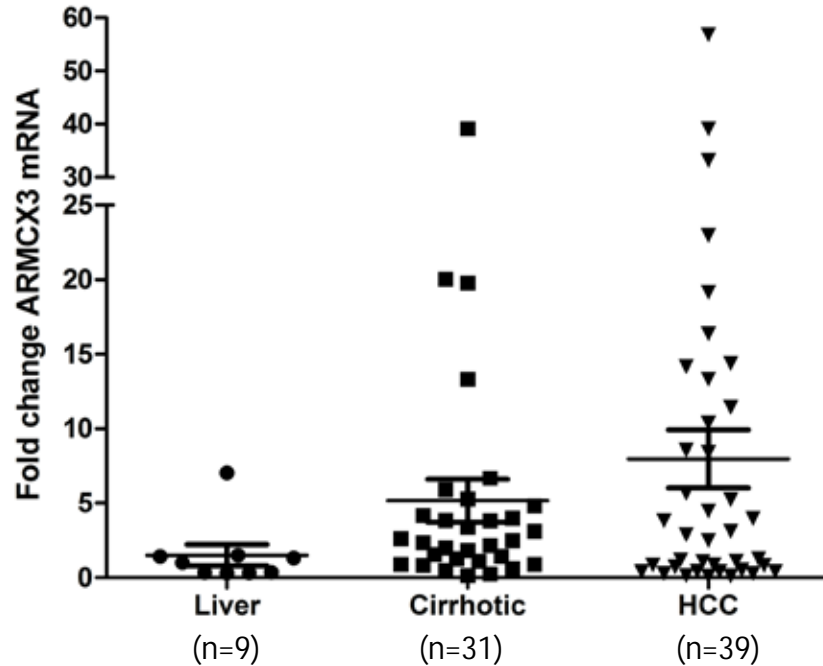


n	19	8	14	13
Mean	1,4	2,4	2,1	1,6
Std. Deviation	1,09	1,14	1,44	1,40
Std. Error of Mean	0,25	0,40	0,39	0,39

	Liver	NASH	Cirr	HCC
N	13	10	10	8
Mean	100,0	80,26	117,8	111,4
Std. Error	19,12	33,54	31,36	27,00

# Expressió d'ARMCX3

Cohort (Parafinat)

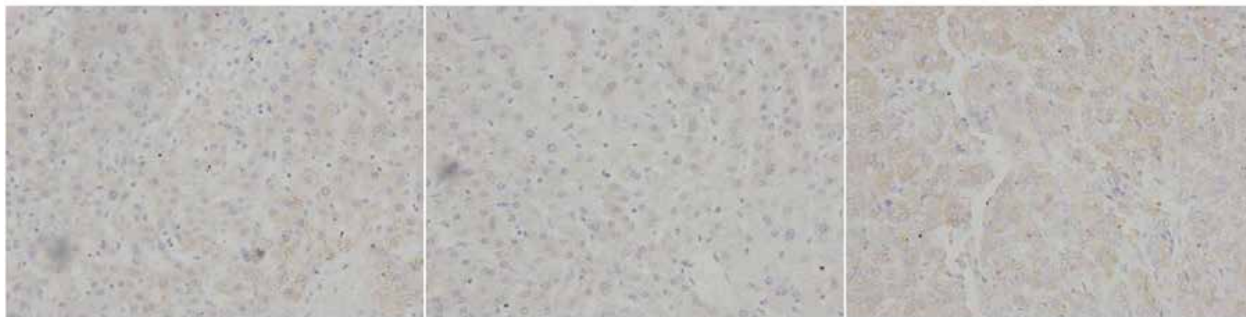


	Liver	Cirrh	HCC
n	9	31	39
Mean	1,508	5,171	7,970
Std. Deviation	2,132	8,021	12,20
Std. Error	0,7108	1,441	1,953

Fetge sa (n=7)

Cirròtic (n=16)

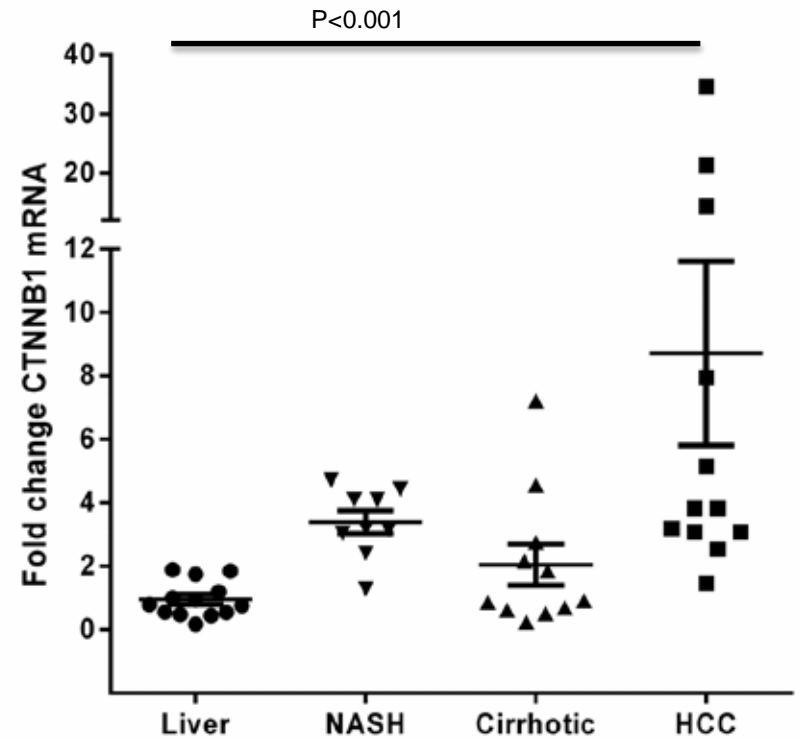
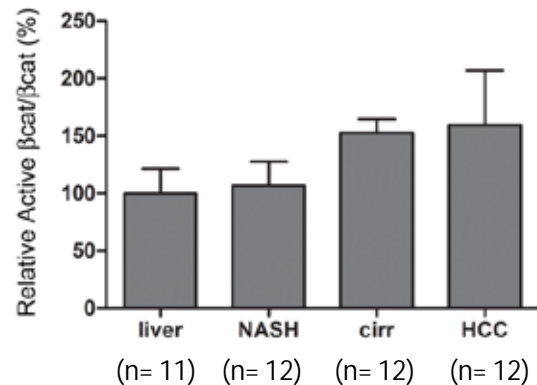
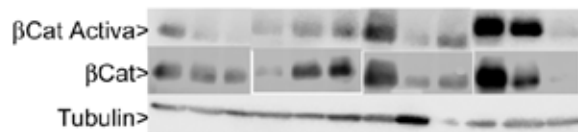
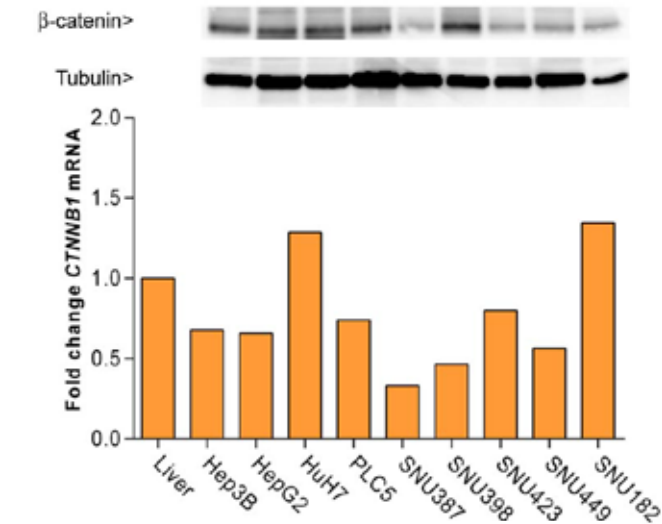
HCC (n=16)



	N	Cit	Mb
Liver	0	3/7 (43%)	0
Cirrh	0	3/16 (19%)	0
HCC	0	5/16 (31%)	0

# Expressió de $\beta$ -Catenin/CTNNB1

Set exploratori (Fresc-congelat)



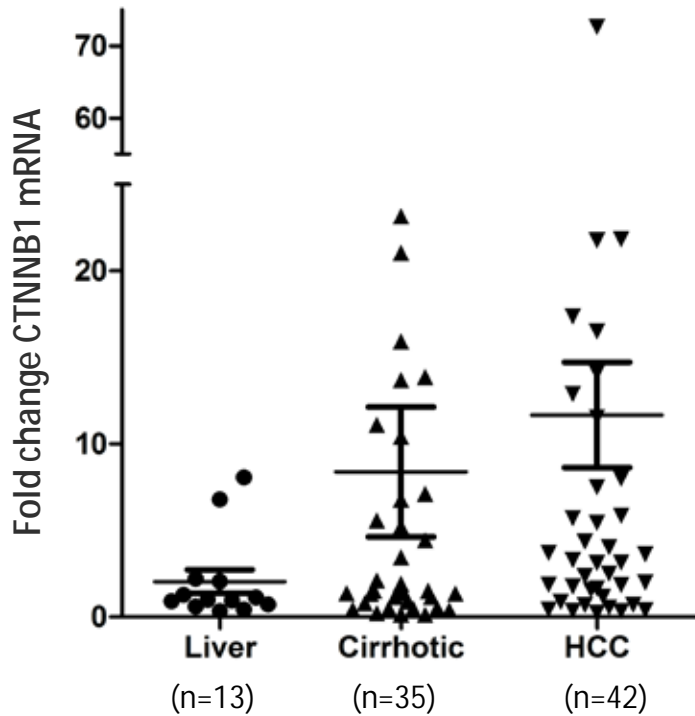
n	13	9	11	14
Mean	1,0	3,4	2,0	8,7
Std. Deviation	0,57	1,09	2,14	10,04
Std. Error of Mean	0,16	0,36	0,65	2,90

	liver	NASH	cirr	HCC
n	11	12	12	12
Mean	100,0	107,0	153,1	159,7
Std. Deviation	57,56	50,70	28,73	106,1
Std. Error	21,76	20,70	11,73	47,44



# Expressió de $\beta$ -Catenin/CTNNB1

Cohort (Parafinat)

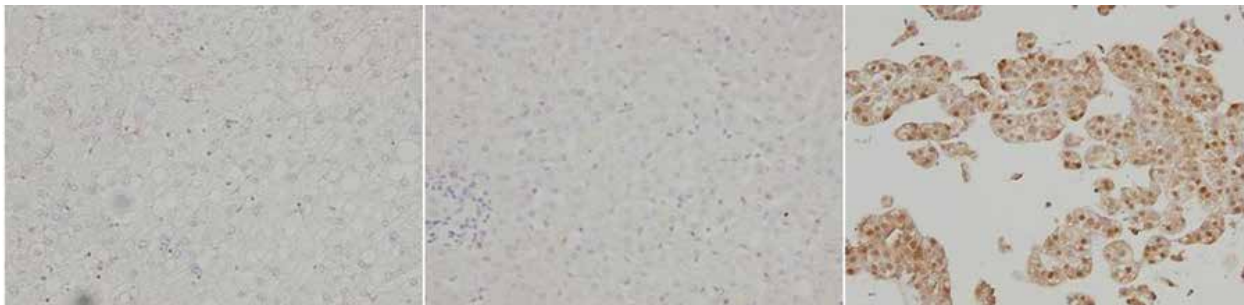


	Liver	Cirrh	HCC
n	13	35	42
Mean	2,043	8,387	11,68
Std. Deviation	2,471	22,17	19,70
Std. Error	0,6854	3,747	3,040

Fetge sa (n=7)

Cirròtic (n=16)

HCC (n=16)



	N	Cit	Mb
Liver	0	0	0
Cirrh	0	0	3/19 (16%)
HCC	2/16 (12,5%)	2/16 (12,5%)	16/20 (80%)

# Conclusions

---

- üLa desregulació d'un membre de la família ARMC/ARMCX (ARMCX3) en models animals provoca obesitat, insulino resistència i esteatohepatitis
- üEn l'esteatohepatitis no alcohòlica hi ha una sobreexpressió gènica d'ARMC10
- üEn l'hepatocarcinoma existeix una sobreexpressió d'ARMC10 i BCatenina
- üPer valorar si la sobreexpressió d'ARMC10 i B-catenina tenen una relació funcional són necessaris més estudis

# Estudis en realització

---

- Completar l'estudi en la cohort completa de teixit parafinat amb tota la família de gens ARMC/ARMCX
- Validació dels resultats en una cohort més àmplia
- Seguiment del model de carcinogènesi en ratolins ARMCX3-KO per tal d'entendre les implicacions funcionals i els mecanismes pels quals aquesta desregulació pot afectar al desenvolupament d'esteatohepatitis i d'hepatocarcinoma
- Comparació dels resultats del model animal amb els resultats obtinguts en mostres humanes

# Agraïments

---



Laboratori de Càncer Hepàtic. Grup d'Investigació en Malalties Hepàtiques



Grup de Neurobiologia del desenvolupament i regeneració.  
Departament de Biologia Cel·lular

Laboratori de Biologia Molecular y Regulació Gènica  
del Teixit Adipós i les seves patologies

