

Formación de ésteres de ácido grasos con ácido 9-hidroxiesteárico como un mecanismo protector de apoptosis en células de carcinoma de colon

Jesús Balsinde, et al.

Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), 47003 Valladolid, Spain, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), 28029 Madrid, Spain

April 12, 2019

Se ha descrito previamente que los ácidos grasos hidroxilados provocan la detención del ciclo celular y muerte por apoptosis. El mejor estudiado de ellos, ácido 9-hidroxiesteárico (9-HSA) induce apoptosis en líneas celulares a través de mecanismos que implican la inhibición de desacetilasas de histonas. Utilizando aproximaciones lipidómicas basadas en espectrometría de masas, mostramos en este estudio que los niveles de 9-HSA en tumores colorrectales humanos están disminuidos en comparación con el tejido adyacente normal sano. Puesto que esta disminución podría ser compatible con un mecanismo de escape de los tumores de la apoptosis inducida por 9-HSA, se procedió a investigar diferentes aspectos de la utilización de este hidroxiácido en colon. Se observó que en los tumores colorrectales y en las líneas celulares de carcinoma de colon HT-29 y HCT-116, 9-HSA es el único hidroxiácido saturado cuyo grupo hidroxilo se encuentra formando ésteres con ácidos grasos (FAHFA). Los niveles de FAHFA en tumores están incrementados con respecto al tejido normal y, a diferencia de 9-HSA, no inducen la apoptosis de las líneas celulares colorrectales en un amplio rango de concentraciones. Además, la adición de 9-HSA a las líneas celulares de cáncer de colon aumenta la síntesis de diferentes FAHFA, lo que sugiere que la formación de FAHFA podría actuar como un sistema de amortiguación que deja al hidroxiácido en una forma no tóxica, previniendo de este modo la apoptosis.

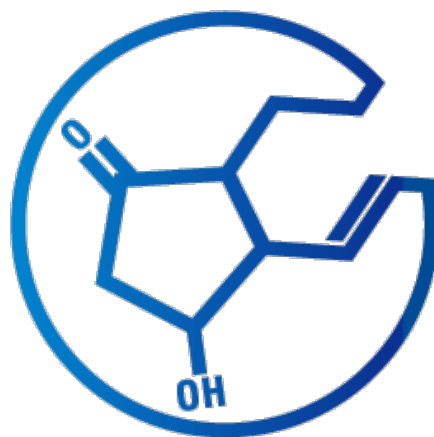
Financiación: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (SAF2016-80883-R)
Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (SAF2015-7300-EXP)

REFERENCES

1. Astudillo, A. M., D. Balgoma, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2012. Dynamics of arachidonic acid mobilization by inflammatory cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1821: 249–256.
2. Pérez-Chacón, G., A. M. Astudillo, D. Balgoma, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2009. Control of free arachidonic acid levels by phospholipases A₂ and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1791: 1103–1113.
3. Astudillo, A. M., M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2019. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A₂ enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim. Biophys. Acta* 1864: 772–783.
4. Casas, J., M.A. Gijón, A.G. Vigo, M.S. Crespo, J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2006. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate anchors cytosolic group IVA phospholipase A₂ to perinuclear membranes and decreases its calcium requirement for translocation in live cells. *Mol. Biol. Cell* 17: 155-162.
5. Guijas, C., J. P. Rodríguez, J. M. Rubio, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2014. Phospholipase A₂ regulation of lipid droplet formation. *Biochim. Biophys. Acta* 1841: 1661–1671.
6. Pindado, J., J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2007. TLR3-dependent induction of nitric oxide synthase in RAW

- 264.7 macrophage-like cells via a cytosolic phospholipase 2/cyclooxygenase-2 pathway. *J. Immunol.* 179: 4821–4828.
7. Ruipérez, V., J. Casas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2007. Group V phospholipase A₂-derived lysophosphatidylcholine mediates cyclooxygenase-2 induction in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J. Immunol.* 179: 631–638.
 8. Ruipérez, V., A. M. Astudillo, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2009. Coordinate regulation of TLR-mediated arachidonic acid mobilization in macrophages by group IVA and group V phospholipase A₂s. *J. Immunol.* 182: 3877–3883.
 9. Rubio, J. M., J. P. Rodríguez, L. Gil-de-Gómez, C. Guijas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2015. Group V secreted phospholipase A₂ is up-regulated by interleukin-4 in human macrophages and mediates phagocytosis via hydrolysis of ethanolamine phospholipids. *J. Immunol.* 194: 3327–3339.
 10. Valdearcos, M., E. Esquinas, C. Meana, L. Gil-de-Gómez, C. Guijas, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2011. Subcellular localization and role of lipin-1 in human macrophages. *J. Immunol.* 186: 6004–6013.
 11. Valdearcos, M., E. Esquinas, C. Meana, L. Peña, L. Gil-de-Gómez, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2012. Lipin-2 reduces proinflammatory signaling induced by saturated fatty acids in macrophages. *J. Biol. Chem.* 287: 10894–10904.
 12. Meana, C., L. Peña, G. Lordén, E. Esquinas, C. Guijas, M. Valdearcos, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2014. Lipin-1 integrates lipid synthesis with proinflammatory responses during TLR activation in macrophages. *J. Immunol.* 193: 4614–4622.
 13. Pérez, R., X. Matabosch, A. Llebaria, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2006. Blockade of arachidonic acid incorporation into phospholipids induces apoptosis in U937 promonocytic cells. *J. Lipid Res.* 47: 484–491.
 14. Diez, E., J. Balsinde, M. Aracil, and A. Schüller. 1987. Ethanol induces release of arachidonic acid but not synthesis of eicosanoids in mouse peritoneal macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 921: 82–89.
 15. Balsinde, J., B. Fernández, and E. Diez. 1990. Regulation of arachidonic acid release in mouse peritoneal macrophages. The role of extracellular calcium and protein kinase C. *J. Immunol.* 144: 4298–4304.
 16. Balsinde, J., B. Fernández, J.A. Solís-Herruzo, and E. Diez. 1992. Pathways for arachidonic acid mobilization in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 1136: 75–82.
 17. Balsinde, J., B. Fernández, and J.A. Solís-Herruzo. 1994. Increased incorporation of arachidonic acid into phospholipids in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Eur. J. Biochem.* 221: 1013–1018.
 18. Astudillo, A. M., G. Pérez-Chacón, D. Balgoma, L. Gil-de-Gómez, V. Ruipérez, C. Guijas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2011. Influence of cellular arachidonic acid levels on phospholipid remodeling and CoA-independent transacylase activity in human monocytes and U937 cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1811: 97–103.
 19. Guijas, C., G. Pérez-Chacón, A. M. Astudillo, J. M. Rubio, L. Gil-de-Gómez, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2012. Simultaneous activation of p38 and JNK by arachidonic acid stimulates the cytosolic phospholipase A₂-dependent synthesis of lipid droplets in human monocytes. *J. Lipid Res.* 53: 2343–2354.
 20. Guijas, C., C. Meana, A. M. Astudillo, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2016. Foamy monocytes are enriched in cis-7-hexadecenoic fatty acid (16:1n-9), a possible biomarker for early detection of cardiovascular disease. *Cell Chem. Biol.* 23: 689–699.
 21. Guijas, C., A. M. Astudillo, L. Gil-de-Gómez, J. M. Rubio, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2012. Phospholipid sources for arachidonic acid mobilization in RAW 264.7 macrophages: comparison with arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta* 1821: 1386–1393.
 22. Astudillo, A. M., C. Meana, C. Guijas, L. Pereira, R. Lebrero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2018. Occurrence and biological activity of palmitoleic acid isomers in phagocytic cells. *J. Lipid Res.* 59: 237–249.
 23. Balgoma, D., O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2010. Lipidomic approaches to the study of

- phospholipase A₂-regulated phospholipid fatty acid incorporation and remodeling. *Biochimie* 92: 645–650.
24. Balgoma, D., A. M. Astudillo, G. Pérez-Chacón, O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2010. Markers of monocyte activation revealed by lipidomic profiling of arachidonic acid-containing phospholipids. *J. Immunol.* 184: 3857–3865.
25. Balgoma, D., O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2008. Calcium-independent phospholipase A₂-mediated formation of 1,2-diarachidonoylglycerophosphoinositol in monocytes. *FEBS J.* 275: 6180–6191.
26. Astudillo, A. M., G. Pérez-Chacón, C. Meana, D. Balgoma, A. Pol, M. A. del Pozo, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2011. Altered arachidonate distribution in macrophages from caveolin-1 null mice leading to reduced eicosanoid synthesis. *J. Biol. Chem.* 286: 35299–35307.
27. Gil-de-Gómez, L., A. M. Astudillo, C. Meana, J. M. Rubio, C. Guijas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2013. A phosphatidylinositol species acutely generated by activated macrophages regulates innate immune responses. *J. Immunol.* 190: 5169–5177.
28. Gil-de-Gómez, L., A. M. Astudillo, C. Guijas, V. Magrioti, G. Kokotos, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2014. Cytosolic group IVA and calcium-independent group VIA phospholipase A₂s act on distinct phospholipid pools in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 192: 752–762.
29. Gil-de-Gómez, L., A. M. Astudillo, P. Lebrero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2017. Essential role for ethanolamine plasmalogen hydrolysis in bacterial lipopolysaccharide priming of macrophages for enhanced arachidonic acid release. *Front. Immunol.* 8: 1251.
30. Rubio, J. M., A. M. Astudillo, J. Casas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2018. Regulation of phagocytosis in macrophages by membrane ethanolamine plasmalogens. *Front. Immunol.* 9: 1723.



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID