

Señalización mediada por lípidos en inmunidad innata e inflamación

Lípidos bioactivos y lipidómica



Jesús Balsinde

Profesor de Investigación, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Investigador, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y
Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

Teléfono despacho: +34-983-423-062

Teléfono laboratorio: +34-983-184-834

Página web del laboratorio: www.balsinde.org

En nuestro laboratorio tratamos de delinear los mecanismos a través de los cuales determinados lípidos median la inflamación y contribuyen a la patogénesis de un variado número de enfermedades. Los monocitos y macrófagos son células de la inmunidad innata y adaptativa que participan y regulan la inflamación mediante la producción de una serie de moduladores, tales como citoquinas, quimioquinas y eicosanoides. Los eicosanoides derivan de la oxigenación enzimática del ácido araquidónico, un compuesto que se halla presente inicialmente como ácido graso esterificado en los fosfolípidos de membrana. Este ácido graso se libera de las membranas en situaciones de activación mediante varios mecanismos, el más importante de los cuales es el que implica la participación de fosfolipasas A₂.

Una de las enfermedades inflamatorias más prevalentes es la enfermedad cardiovascular, causada por la aterosclerosis y acelerada por la diabetes. Esta última incrementa de 2 a 3 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular al aumentar la formación y/o progresión de las lesiones ateroscleróticas, proceso en el cual los monocitos y macrófagos desempeñan un papel muy relevante.

El primer paso para que se inicie la formación de una placa aterosclerótica es la activación anómala de las células endoteliales que recubren el interior de la pared del vaso. Esta activación puede obedecer a diversas causas y una de ellas es la diabetes, es decir, niveles elevados de azúcar en sangre. Las células endoteliales secretan una variedad de productos que atraen a los monocitos circulantes. Estas células se adhieren al endotelio y migran a través de él hacia la túnica media, compuesta por células musculares lisas. Una vez dentro de la pared del vaso, los monocitos se diferencian a macrófagos, los cuales sintetizan y secretan una enorme cantidad de mediadores inflamatorios que perpetúan el daño. Además, los macrófagos llegan a convertirse en células espumosas por ingestión de lípidos, especialmente colesterol, y almacenaje en gotas lipídicas citoplásmicas. Según va pasando el tiempo, las células musculares lisas empiezan a proliferar y moverse hacia la placa rica en macrófagos. Esta placa puede llegar a romperse, lo que conduciría a la formación de trombos o émbolos que causan ataques al corazón o accidentes cerebrovasculares.

Los monocitos y macrófagos de pacientes diabéticos se hallan en un estado proinflamatorio persistente, lo que es debido en parte a una expresión elevada de los receptores Toll-like TLR2 y TLR4. Estos receptores de componentes microbianos también pueden reconocer moléculas generadas endógenamente en situaciones potencialmente patológicas, tales como por ejemplo ácidos grasos libres saturados a altas concentraciones, típicamente presentes en individuos obesos. Los monocitos y macrófagos de pacientes diabéticos liberan continuamente citoquinas y eicosanoides, promoviendo de este modo un estado de inflamación crónica.

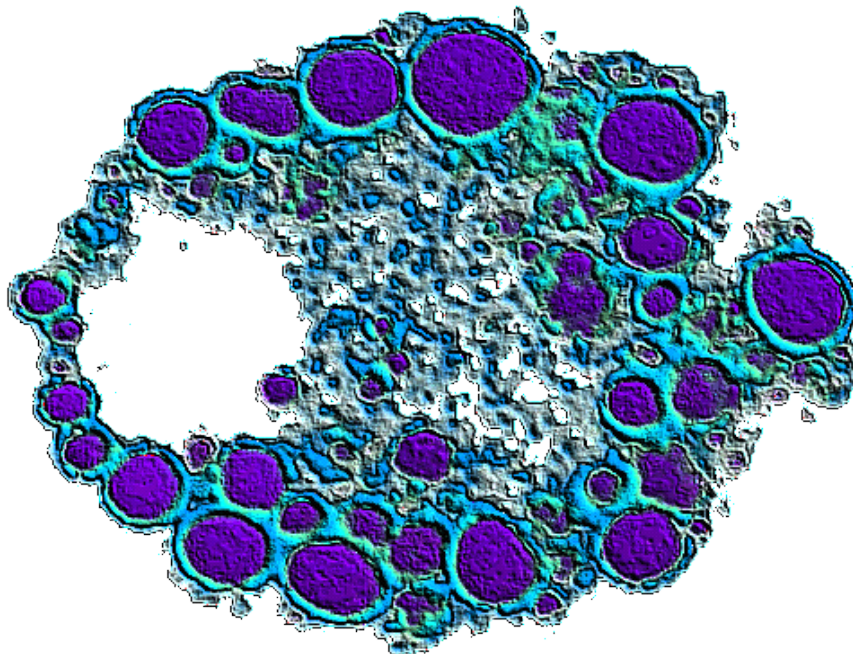


Figure 1 – Enormes gotas lipídicas en el citoplasma de un macrófago humano.

Dentro de este contexto fisiopatológico, en nuestro laboratorio se trabaja actualmente en cuatro líneas de investigación, que se describen brevemente a continuación:

- La primera línea se centra en el estudio de la regulación celular de fosfolipasa A_2 y en los mecanismos bioquímicos implicados en la biosíntesis de eicosanoides por monocitos y macrófagos activados. Hay múltiples fosfolipasas A_2 en las células y nuestro objetivo es delinear el papel de cada una de estas formas en la producción de eicosanoides en respuesta a los agonistas de receptores TLR (1-5).

- Una segunda línea se centra en el estudio de la biosíntesis y degradación de gotas lipídicas durante la activación celular. Las gotas lipídicas son los orgánulos citoplásmicos donde se almacenan las grasas (ver figura 1), pero también pueden participar en otras tareas importantes, como por ejemplo funcionar como puntos de reunión e interacción de enzimas implicadas en señalización lipídica o como sitio intracelular de síntesis de mediadores lipídicos (6,7).

- La tercera línea se centra en la aplicación de estrategias lipidómicas basadas en espectrometría de masas para la identificación y cuantificación de lipidomas celulares. Un objetivo importante de nuestra investigación en este área es determinar el origen e identidad de las especies moleculares individuales de fosfolípidos que se producen en diferentes condiciones, lo que constituye un paso previo clave para el estudio posterior de sus funciones biológicas (8-14).

- La última línea de investigación, que es relativamente nueva en nuestro laboratorio, se centra el papel de los derivados de ácidos grasos omega-3 como bloqueantes de la activación de los monocitos/macrófagos

mediante sus efectos antagónicos sobre el inflammasoma u otros mecanismos.

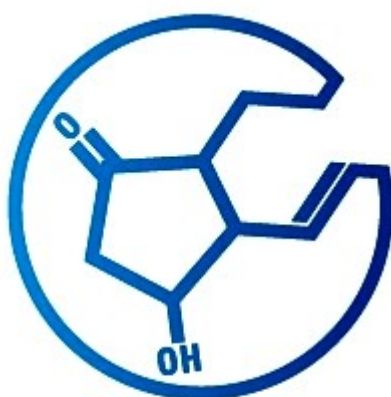
Todas nuestras líneas de investigación hacen uso extensivo de métodos analíticos y bioquímicos para identificar reacciones específicas y mecanismos a través de los cuales se forman los productos de dichas reacciones. Con esta información pretendemos delinear vías moleculares responsables de generar enfermedad. Así pues, en nuestro laboratorio se combinan técnicas de química, bioquímica, farmacología y biología celular y molecular para estudiar problemas fisiopatológicos en los que existen alteraciones en el metabolismo y señalización lipídica.

REFERENCES

1. Pérez-Chacón, G., Astudillo, A. M., Balgoma, D., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2009) Control of free arachidonic acid levels by phospholipases A₂ and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1791: 1103–1113.
2. Ruipérez, V., Astudillo, A. M., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2009) Coordinate regulation of Toll-like receptor-mediated arachidonic acid mobilization in macrophages by group IVA and group V phospholipase A₂s. *J. Immunol.* 182: 3877–3883.
3. Casas, J., Meana, C., Esquinas, E., Valdearcos, M., Pindado, J., Balsinde, J. & Balboa, M. A. (2009) Requirement of JNK-mediated phosphorylation for translocation of group IVA phospholipase A₂ to phagosomes in human macrophages. *J. Immunol.* 183: 2767–2774.
4. Pérez-Chacón, G., Astudillo, A. M., Ruipérez, V., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2010) Signaling role for lysophospholipid acyltransferase 3 in receptor-regulated arachidonic acid reacylation reactions in human monocytes. *J. Immunol.* 184:1071–1078.
5. Casas, J., Valdearcos, M., Pindado, J., Balsinde, J. & Balboa, M. A. (2010) The cationic cluster of group IVA phospholipase A₂ (Lys488/Lys541/Lys543/Lys544) is involved in translocation of the enzyme to phagosomes in human macrophages. *J. Lipid Res.* 51: 388–399.
6. Valdearcos, M., Esquinas, E., Meana, C., Gil-de-Gómez, L., Guijas, C., Balsinde, J. & Balboa, M. A. (2011) Subcellular localization and role of lipin-1 in human macrophages. *J. Immunol.* 186: 6004–6013.
7. Guijas, C., Pérez-Chacón, G., Astudillo, A. M., Rubio, J. M., Gil-de-Gómez, L., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (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.
8. Astudillo, A. M., Balgoma, D., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2012) Dynamics of arachidonic acid mobilization by inflammatory cells. *Biochim Biophys. Acta* 1821: 249–256.
9. Balgoma, D., Astudillo, A. M., Pérez-Chacón, G., Montero, O., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2010) Markers of monocyte activation revealed by lipidomic profiling of arachidonic acid-containing phospholipids. *J. Immunol.* 184: 3857–3865.
10. Astudillo, A. M., Pérez-Chacón, G., Balgoma, D., Gil-de-Gómez, L., Ruipérez, V., Guijas, C., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (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.
11. Astudillo, A. M., Pérez-Chacón, G., Meana, C., Balgoma, D., Pol, A., del Pozo, M. A., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2011) Altered arachidonate distribution in macrophages from caveolin-1 null mice leading to reduced eicosanoid synthesis. *J. Biol. Chem.* 286: 35299–35307.
12. Guijas, C., Astudillo, A. M., Gil-de-Gómez, L., Rubio, J. M., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2012) Phospholipid sources for adrenic acid mobilization in RAW 264.7 macrophages. Comparison with arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta* 1821: 1386–1393.

13. Gil-de-Gómez, L., Astudillo, A. M., Meana, C., Rubio, J. M., Guijas, C., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2013) A phosphatidylinositol species acutely generated by activated macrophages regulates innate immune responses. *J. Immunol.* 190: 5169–5177.
14. Gil-de-Gómez, L., Astudillo, A. M., Guijas, C., Magrioti, V., Kokotos, G., Balboa, M. A. & Balsinde, J. (2014) Cytosolic group IVA and calcium-independent group VIA phospholipases A₂ act on distinct phospholipid pools in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 192: 752–762.

Consulte en [Google scholar](#) o [PubMed](#) las publicaciones del Prof. Balsinde



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID

(Página actualizada el 12 de febrero de 2014)