

# Lípidos y lipidómica en la salud y en la enfermedad

Jesús Balsinde

*Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
47003 Valladolid, Spain*

February 27, 2015

## **Transcripción del seminario impartido en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid el viernes 27 de febrero de 2015 (Slide 1).**

Se me ocurrió que qué mejor manera de iniciar un seminario de lípidos en un hospital que hacerlo recordando a Jordi Folch-Pi, sin duda el más eminente lipidólogo español que en el mundo ha sido ([Slide 2 – Jordi Folch Pi](#)). Jordi Folch viajó a Nueva York unos meses antes del comienzo de la guerra civil española y, aunque tuvo la intención varias veces de regresar a España a luchar por la República, fue sabiamente persuadido de no hacerlo, así que lo que en principio iban a ser unas semanas de prácticas se convirtió en una estancia para toda la vida. Folch ingresó en el McLean Hospital de Boston, asociado a Harvard University, lugar en el que permanecería toda su carrera, siendo el primer profesor de Neuroquímica que tendría Harvard. Folch fue uno de esos médicos que, al igual que su inspirador Thudichum, estaba convencido de que para poder conocer la patología de un órgano era necesario conocer su composición molecular con el mayor detalle posible. Aunque Folch hizo grandes contribuciones al campo de la bioquímica de lípidos, quizás su mayor contribución o la más conocida fue el desarrollo de un proceso de extracción cuantitativa de lípidos de homogeneizados de tejidos en solución acuosa utilizando mezclas de cloroformo y metanol, sí, el famoso método de Folch. La aplicación de este nuevo método permitió a Folch la identificación estructural completa de fosfatidilserina, fosfatidilinositol y sus derivados fosforilados. Este método con ligerísimas variaciones es el que se utiliza todos los días en todos los laboratorios de lípidos de todo el mundo y el artículo donde se describe, publicado en JBC en 1957 ([Slide 2 – Jordi Folch](#)), es aún hoy un de los diez artículos más citados de la bibliografía científica mundial, con más de 45.000 citas en Web of Science.

Desgraciadamente, a pesar de sus numerosas contribuciones, Folch no es muy conocido en su patria. Si preguntásemos a gente con cierto nivel científico los nombres de los cinco o diez científicos españoles más eminentes del área de salud y biomedicina, estoy seguro de que Folch sería citado muy poco. Esto puede deberse a diferentes causas, pero yo tiendo a pensar que parte, o mucho, de ese desconocimiento u olvido deriva del hecho de que Folch trabajara con los no muy glamorosos lípidos. Y es que aún hoy, para muchos científicos y no científicos la palabra lípidos les lleva a pensar ineludiblemente en estas sustancias como simples fuentes de energía procedente de la comida o como componentes estructurales de las membranas ([Slide 3 – Classical View of Lipids](#)). Craso error, porque los lípidos son muchísimo más que eso, son sustancias clave para la comunicación intercelular ([Slide 4 – Lipids Are Key to Signaling](#)). Desde hace ya más de 30 se conoce con certeza que los lípidos conectan la estimulación externa de

células y tejidos vía receptor con la ejecución de respuestas específicas. Desde un punto de vista muy general, podríamos dividir a los estímulos que utilizan lípidos para comunicar mensajes en tres grandes grupos, no mutuamente excluyentes. En primer lugar, los estímulos que señalizan a través de cambios en la concentración intracelular de calcio. A este grupo pertenecen la mayoría de hormonas y neurotransmisores. Estos estímulos activan una fosfolipasa C específica por lípidos de inositol que genera dos mensajeros, uno lipídico, el DAG y otro soluble en agua, el IP<sub>3</sub>. Ambos mensajeros cooperan de modo sinérgico en la ejecución de respuestas. Luego tenemos los estímulos que generan muerte celular. Estos estímulos activan otra enzima del metabolismo lipídico similar a la anterior, pero que hidroliza esfingomielina para generar ceramida, que a su vez activará las rutas conducentes a la muerte celular. Y por último tenemos otro grupo de estímulos que señalizan a través de la activación de fosfolipasa A<sub>2</sub>, una enzima que es ligeramente diferente de las anteriores y que produce dos mensajeros de origen lipídico, con la particularidad de que pueden actuar dentro y fuera de las células. El primero de ellos es el lisofosfolípido, que puede ser secretado y actuar sobre células vecinas propagando de este modo la respuesta. Por otro lado tenemos un ácido graso libre, reacción de gran interés si se trata de ácido araquidónico ya que este es el precursor de una enorme colección de compuestos con potente actividad biológica con efectos reguladores tanto fisiológicos como fisiopatológicos. Se trata de los eicosanoides: prostaglandinas, leucotrienos etc, que participan en el mantenimiento homeostático de un gran número de tejidos (Slide 5 – Eicosanoids in Physiology), es decir son lípidos que regulan la salud, y también participan en procesos fisiopatológicos, en concreto en las reacciones inflamatorias de las que son mediadores fundamentales (Slide 6 – Eicosanoids in Pathology), es decir son lípidos que regulan la enfermedad. Bien, para resumir, podríamos entonces hacer el siguiente enunciado de la visión actual de los lípidos, donde enfatizamos que se trata en realidad de las moléculas biológicas más importantes puesto que regulan nuestras funciones vitales y que desequilibrios en el metabolismo de los lípidos causa un gran número de enfermedades. Por tanto, en la línea de pensamiento de Folch, si queremos curar estas enfermedades, deberemos saber qué lípidos están implicados y qué es lo que hacen (Slide 7 – Current View of Lipids). Para esta tarea contamos actualmente con una herramienta muy poderosa: la lipidómica. Que no es sino aplicar aplicaciones ómicas al estudio de los lípidos. Definiciones de lipidómica hay muchas, pero a mí me gusta especialmente la aquí mostrada, formulada por científicos de la icbl y que dice que lipidómica es la “caracterización completa de las especies moleculares de naturaleza lipídica presentes en un sistema biológico, así como de sus funciones con respecto a la expresión de las enzimas y proteínas implicadas en su metabolismo y a su regulación génica” (Slide 8 – What Is Lipidomics?). Así pues, la lipidómica no sólo requiere complejos análisis, sino que la información a obtener ha de ser puesta en el contexto biológico adecuado a través de la caracterización paralela de enzimas, genes y cualquier otro factor relacionado. Nótese pues el énfasis integrador de la lipidómica, de la metabolómica en general, que no pretende sino dotar de significado fisiopatológico al gran número de datos genómicos y proteómicos que las nuevas tecnologías nos ponen sobre la mesa. Y es que, en muchos casos, lo que es predictivo de enfermedad no es que un gen o proteína falten o se sobreexpresen, sino las variaciones que a nivel de metabolitos producen dichos cambios. De ahí que la lipidómica esté encontrando una utilidad cada vez mayor para el diagnóstico de diferentes patologías y, sobre todo, para la búsqueda de nuevos marcadores de enfermedad

La herramienta por excelencia para hacer la lipidómica es la espectrometría de masas. Hablando en términos muy generales, un espectrómetro de masas es un generador de iones que pueden ser separados y cuantificados (Slide 9 – Lipidomics: Mass Spectrometry) e incluso puede

obtenerse información estructural si tomamos uno de estos iones y lo fraccionamos en iones hijos, obteniendo un espectro como este ([Slide 10 – Lipidomics: Mass Spectrometry](#)). Bien, pues nosotros llevamos ya unos cuantos años haciendo lipidómica en Valladolid, siempre con un enfoque en señalización lipídica en inmunidad innata e inflamación ([Slide 11 – Lipidomics in Valladolid](#)). En este sentido es importante notar que un lipidoma esta compuesto por cientos de miles, y no exagero, de moléculas diferente con estructuras químicas muy distintas entre sí. Qué quiere esto decir? Que hacer lipidómica es inherentemente complejo, por lo que pretender desentrañar el lipidoma completo de un sistema celular dado es simplemente fantasía. Lo que se hace es cortar el lipidoma en pedacitos y estudiar aquel en que uno se siente más cómodo o crea que puede aportar más. Así nosotros nos hemos centrado en el ácido araquidónico (AA), lo que no solo este ácido y sus derivados oxigenados, sino también todos sus parientes de la familia omega-6 y de las familias relacionadas omega-3 y omega-9 y los fosfolípidos que contienen este AA en las células. Esto que nos lleva a un aspecto muy importante en cuanto a la regulación celular de AA que implica volver de nuevo a la fosfolipasa A<sub>2</sub> que mencioné antes ([Slide 12 – Role of Phospholipase A<sub>2</sub> in Arachidonic Acid Release](#)), ya que este ácido no está habitualmente en forma libre sino que se produce “bajo demanda”, es decir bajo estimulación por receptor para producir los metabolitos oxigenados necesarios en cada ocasión. En células humanas el AA se distribuye casi exclusivamente en tres clases de fosfolípidos, PC en rojo, PE en verde y PI en amarillo ([Slide 13 – Role of Phospholipase A<sub>2</sub> in Arachidonic Acid Release](#)). Es importante conocer pues en qué especies moleculares dentro de cada clase de fosfolípidos se halla el AA y cuales y cuanto de cada uno se usan durante la estimulación puesto que esta información puede ser muy útil a nivel de estudiar la regulación celular pero también a la hora de identificar marcadores de distinto estados de activación ([Slide 14 – Lipidomics as a useful approach...](#)), y es precisamente de esto de lo que voy a hablar a continuación. Este es el protocolo experimental utilizado ([Slide 15 – Lipidomic Profiling of Arachidonic Acid-containing Phospholipids](#)). En estos estudios usamos monocitos humanos y los estimulamos con un agente típico de estimulación de monocitos. Esto va a activar las células y va dar lugar a la activación de fosfolipasa A<sub>2</sub>, lo que conducirá a la liberación del AA, producción de eicosanoides y en resumen a una pérdida de AA de los fosfolípidos celulares. Entonces pararemos las reacciones, extraeremos los lípidos usando mezclas de cloroformo/metanol al estilo Folch y analizaremos los fosfolípidos conteniendo AA con el masas lo que será sencillo porque darán una señal de 303, como indiqué anteriormente. Como control de estos experimentos añadimos pirrofenona, que es un inhibidor de la fosfolipasa A<sub>2</sub> y por tanto en su presencia no debe ocurrir nada. Antes de pasar a mostrar datos, un pequeño comentario sobre nomenclatura de lípidos ([Slide 16 – Glycerophospholipids. Nomenclature](#))... Con esta información, aquí tenemos lo que yo llamo el araquidonoma de monocitos humanos ([Slide 17 – Arachidonic Acid-containing Phospholipids of Human Monocytes](#)). Hay unas veintitantas especies distintas y lo que queremos hacer ahora es analizar el comportamiento de cada una de ellas durante la activación celular. Lo que esperamos es que todas ellas bajen con el tiempo. Se muestran los time-courses de las diferentes clases de fosfolípidos, PC ([Slide 18 – Time-dependent Changes of Major AA-containing PC Species After Zymosan Stimulation](#)), PI ([Slide 19 - Time-dependent Changes of Major AA-containing PI Species After Zymosan Stimulation](#)), y PE ([Slide 20 – Time-dependent Changes of Major AA-containing PE Species After Zymosan Stimulation](#)) y se enfatiza la aparición de especies que muestran un comportamiento inusual, ya que aumentan. Como conclusion de estos experimentos se hace notar el interés en estudiar qué papel pueden tener estos lípidos inusuales durante la activación celular ([Slide 21 – Conclusions](#)). Ello nos lleva a la estrategia de introducir estas especies en las células utilizando carriers polibásicos ([Slide 22 – Intracellular Delivery of Anionic Phospholipids](#)). El protocolo

utilizado se muestra en la siguiente figura ([Slide 23 – Incorporation of PI\(20:4/20:4\) Into Cells](#)). Las respuestas que probamos son típicas de respuesta innata de macrófagos a estímulos, producción de anión superóxido ([Slide 24 – PI\(20:4/20:4\) Regulates Superoxide Anion Production](#)) y liberación de hidrolasas lisosomales ([Slide 25 – PI\(20:4/20:4\) Regulates Lysozyme Release](#)). En ambos casos la respuesta está incrementada en las células cargadas con PI(20:4/20:4). Ello nos lleva a postular que este lípido pudiera regular respuestas inmunes innatas en macrófagos ([Slide 26 – 1,2-Diarachidonoyl-sn-glycero-3-phosphoinositol](#)). Y ya para concluir, a modo de resumen, recordar la utilidad de la aproximación lipidómica para identificar los lípidos implicados en enfermedad y su función ([Slide 27 – The Lipidomics Approach to Cellular Signaling](#)). Gracias por su atención ([Slide 28 – Acknowledgments](#)).

## REFERENCES

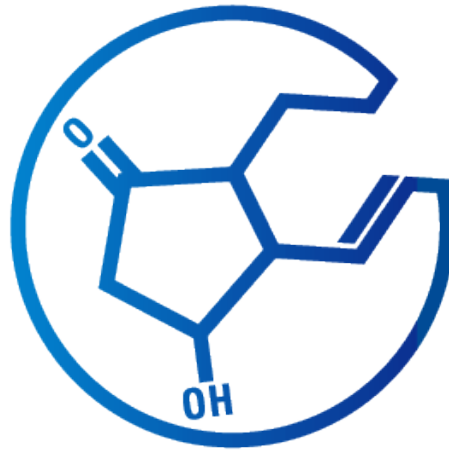
1. Balgoma, D., A. M. Astudillo, G. Pérez-Chacón, O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2010. Markers of monocyte activation revealed by lipidomic profiling of arachidonic acid-containing phospholipids. *J. Immunol.* 184: 3857–3865.
2. Pérez-Chacón, G., A. M. Astudillo, D. Balgoma, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2009. Control of free arachidonic acid levels by phospholipases A<sub>2</sub> and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1791: 1103–1113.
3. Balsinde, J., M. A. Balboa, P. A. Insel, and E. A. Dennis. 1999. Regulation and inhibition of phospholipase A<sub>2</sub>. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 175–189.
4. Balsinde, J., M. V. Winstead, and E. A. Dennis. 2002. Phospholipase A<sub>2</sub> regulation of arachidonic acid mobilization. *FEBS Lett.* 531: 2–6.
5. Balboa, M. A., and J. Balsinde. 2006. Oxidative stress and arachidonic acid mobilization. *Biochim. Biophys. Acta* 1761: 385–391.
6. 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.
7. 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.
8. Balsinde, J. 2002. Roles of various phospholipases A<sub>2</sub> in providing lysophospholipid acceptors for fatty acid phospholipid incorporation and remodelling. *Biochem. J.* 364: 695–702.
9. Balgoma, D., O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2008. Calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub>-mediated formation of 1,2-diarachidonoylglycerophosphoinositol in monocytes. *FEBS J.* 275: 6180–6191.

10. Balsinde, J., M. A. Balboa, and E. A. Dennis. 2000. Identification of a third pathway for arachidonic acid mobilization and prostaglandin production in activated P388D<sub>1</sub> macrophage-like cells. *J. Biol. Chem.* 275: 22544–22549.
11. Balsinde, J., I. D. Bianco, E. J. Ackermann, and K. Conde-Frieboes. 1995. Inhibition of calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> prevents arachidonic acid incorporation and phospholipid remodeling in P388D<sub>1</sub> macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 8527–8531.
12. Balboa, M. A., and J. Balsinde. 2002. Involvement of calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> in hydrogen peroxide-induced accumulation of free fatty acids in human U937 cells. *J. Biol. Chem.* 277: 40384–40389.
13. Balboa, M. A., Y. Sáez, and J. Balsinde. 2003. Calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> is required for lysozyme secretion in U937 promonocytes. *J. Immunol.* 170: 5276–5280.
14. Balboa, M. A., R. Pérez, and J. Balsinde. 2003. Amplification mechanisms of inflammation: paracrine stimulation of arachidonic acid mobilization by secreted phospholipase A<sub>2</sub> is regulated by cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>-derived hydroperoxyeicosatetraenoic acid. *J. Immunol.* 171: 989–994.
15. Fuentes, L., R. Pérez, M. L. Nieto, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2003. Bromoenol lactone promotes cell death by a mechanism involving phosphatidate phosphohydrolase-1 rather than calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.* 278: 44683–44690.
16. Balboa, M. A., R. Pérez, and J. Balsinde. 2008. Calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> mediates proliferation of human promonocytic U937 cells. *FEBS J.* 275: 1915–1924.
17. 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 A<sub>2</sub> s. *J. Immunol.* 182: 3877–3883.
18. Pérez-Chacón, G., A. M. Astudillo, V. Ruipérez, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2010. Signaling role for lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 in receptor-regulated arachidonic acid reacylation reactions in human monocytes. *J. Immunol.* 184: 1071–1078.
19. Pérez, R., R. Melero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2004. Role of group VIA calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> in arachidonic acid release, phospholipid fatty acid incorporation, and apoptosis in U937 cells responding to hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.* 279: 40385–40391.
20. 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.
21. 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.
22. Fernández, B., and J. Balsinde. 1991. Receptor-mediated activation of arachidonic acid release in mouse peritoneal macrophages is linked to extracellular calcium influx. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180: 1036–1040.

23. Fernández, B., M. A. Balboa, J. A. Solís-Herruzo, and J. Balsinde. 1994. Phosphatidate-induced arachidonic acid mobilization in mouse peritoneal macrophages. *J. Biol. Chem.* 269: 26711–26716.
24. Balsinde, J., M. A. Balboa, P. A. Insel, and E. A. Dennis. 1997. Differential regulation of phospholipase D and phospholipase A<sub>2</sub> by protein kinase C in P388D<sub>1</sub> macrophages. *Biochem. J.* 321: 805–809.
25. Balsinde, J., M. A. Balboa, and E. A. Dennis. 1997. Inflammatory activation of arachidonic acid signaling in murine P388D<sub>1</sub> macrophages via sphingomyelin synthesis. *J. Biol. Chem.* 272: 20373–20377.
26. Balboa, M. A., J. Balsinde, D. A. Dillon, G. M. Carman, and E. A. Dennis. 1999. Proinflammatory macrophage-activating properties of the novel phospholipid diacylglycerol pyrophosphate. *J. Biol. Chem.* 274: 522–526.
27. Balsinde, J., M. A. Balboa, S. Yedgar, and E. A. Dennis. 2000. Group V phospholipase A<sub>2</sub>-mediated oleic acid mobilization in lipopolysaccharide-stimulated P388D<sub>1</sub> macrophages. *J. Biol. Chem.* 275: 4783–4786.
28. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. Distinct roles in signal transduction for each of the phospholipase A<sub>2</sub> enzymes present in P388D<sub>1</sub> macrophages. *J. Biol. Chem.* 271: 6758–6765.
29. 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.
30. Balsinde, J., S. E. Barbour, I. D. Bianco, and E. A. Dennis. 1994. Arachidonic acid mobilization in P388D<sub>1</sub> macrophages is controlled by two distinct Ca<sup>2+</sup>-dependent phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11060–11064.
31. 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.
32. 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.
33. Casas, J., C. Meana, E. Esquinas, M. Valdearcos, J. Pindado, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2009. Requirement of JNK-mediated phosphorylation for translocation of group IVA phospholipase A<sub>2</sub> to phagosomes in human macrophages. *J. Immunol.* 183: 2767–2774.
34. Balsinde, J., M. A. Balboa, W. H. Li, J. Llopis, and E. A. Dennis. 2000. Cellular regulation of cytosolic group IV phospholipase A<sub>2</sub> by phosphatidylinositol bisphosphate levels. *J. Immunol.* 164: 5398–5402.
35. 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 A<sub>2</sub> to perinuclear membranes and decreases its calcium requirement for translocation in live cells. *Mol. Biol. Cell.* 17: 155–162.

36. Balgoma, D., O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2010. Lipidomic approaches to the study of phospholipase A<sub>2</sub>-regulated phospholipid fatty acid incorporation and remodeling. *Biochimie* 92: 645–650.
37. Astudillo, A. M., G. Perez-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.
38. Valdearcos, M., E. Esquinas, C. Meana, L. Gil-de-Gómez, C. Guijas, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2011. Subcellular localization and cellular role of lipin-1 in human macrophages. *J. Immunol.* 186: 6004–6013.
39. 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.
40. Guijas, C., A. M. Astudillo, L. Gil-de-Gómez, J. M. Rubio, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2012. Phospholipid sources for adrenic acid mobilization in RAW 264.7 macrophages: comparison with arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta* 1821: 1386–1393.
41. Pérez, R., M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2006. Involvement of group VIA calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> in macrophage engulfment of hydrogen peroxide-treated U937 cells. *J. Immunol.* 176: 2555–2561.
42. Ruipérez, V., J. Casas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2007. Group V phospholipase A<sub>2</sub>-derived lysophosphatidylcholine mediates cyclooxygenase-2 induction in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J. Immunol.* 179: 631–638.
43. Balboa, M. A., Y. Shirai, G. Gaietta, M. H. Ellisman, J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2003. Localization of group V phospholipase A<sub>2</sub> in caveolin-enriched granules in activated P388D<sub>1</sub> macrophage-like cells. *J. Biol. Chem.* 278: 48059–48065.
44. 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 A<sub>2</sub>-dependent synthesis of lipid droplets in human monocytes. *J. Lipid Res.* 53: 2343–2354.
45. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. The incorporation of arachidonic acid into triacylglycerol in P388D<sub>1</sub> macrophage-like cells. *Eur. J. Biochem.* 235: 480–485.
46. Shirai, Y., J. Balsinde, and E. A. Dennis. Localization and functional interrelationships among cytosolic group IV, secreted group V, and Ca<sup>2+</sup>-independent group VI phospholipase A<sub>2</sub>s in P388D<sub>1</sub> macrophages using GFP/RFP constructs. *Biochim. Biophys. Acta* 1735: 119–129.
47. Guijas, C., J. P. Rodríguez, J. M. Rubio, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2014. Phospholipase A<sub>2</sub> regulation of lipid droplet formation. *Biochim. Biophys. Acta* 1841: 1661–1671.
48. 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

A<sub>2</sub>S act on distinct phospholipid pools in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 192: 752-762.



# THE EICOSANOID RESEARCH DIVISION

VALLADOLID

The grid contains 30 numbered thumbnails (1-30) representing various scientific presentations and research findings. The thumbnails include:

- 1: Lipos y lipómica en la salud y en la enfermedad
- 2: Jose Fagan (1915-1978)
- 3: Chemical View of Lipids
- 4: Lipid: A Key to Signaling
- 5: Eicosanoids in Physiology
- 6: Eicosanoids in Pathology
- 7: Current View of Lipids
- 8: What is Lipidomics?
- 9: Lipidomics - Mass Spectrometry
- 10: Lipidomics - Mass Spectrometry
- 11: The Eicosanoid Research Division @ ISGPA
- 12: Role of Phospholipase A2s in Arachidonic Acid Metabolism
- 13: Role of Phospholipase A2s in Arachidonic Acid Metabolism
- 14: Lipidomics as a useful approach to identify markers of activation
- 15: Lipidomics: Profiling of Arachidonic Acid-containing Phospholipids
- 16: Glycometabolomics - Metabolomics
- 17: Arachidonic Acid-containing Phospholipids and Immunity
- 18: Change of Arachidonic Acid Species and Zymosan Stimulus
- 19: Change of Arachidonic Acid Species and Zymosan Stimulus
- 20: Change of Arachidonic Acid Species and Zymosan Stimulus
- 21: What About Other Stimuli?
- 22: Consequences of Phospholipase A2s
- 23: Immunologic Delivery of Arachidonic Acid
- 24: Incorporation of PGE2 and PGE2-IP
- 25: PGE2-IP Regulates Sarcoplasmic Reticulum
- 26: PGE2-IP Regulates Lysosome
- 27: Lipoxygenase-1 and -5
- 28: The Lipidomics Approach to Cellular Signaling
- 29: International Network of Eicosanoid Research (INER)
- 30: 2001-2015