

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Lipinas, metabolismo lipídico y enfermedad

María Ángeles Balboa
Instituto de Biología y Genética Molecular, Universidad de Valladolid



Biografía *Resumen*

Licenciada y Doctora en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid. Inició su actividad científica en el Centro de Biología Molecular y en la Sección de Inmunología del Hospital de la Princesa. Tras un breve paso por la empresa privada, trabajó, primero como postdoctoral y luego como Project Scientist, en los Departamentos de Farmacología y de Química y Bioquímica de la Universidad de California en San Diego (EE.UU.). Se reincorporó a España con un contrato Ramón y Cajal, obteniendo con posterioridad plaza como investigadora del CSIC en 2004. Su actividad actual se focaliza en el estudio de los mecanismos de activación de la respuesta inmune innata por mensajeros intracelulares de naturaleza lipídica que se originan tras la estimulación celular. Sus contribuciones más recientes han desvelado claras relaciones causa-efecto entre los mecanismos moleculares de regulación del metabolismo lipídico y la agresividad de la respuesta inflamatoria sistémica.

Las lipinas son enzimas del metabolismo lipídico cuya función es la de desfosforilar el ácido fosfatídico para generar diacilglicerol. De ellas depende la síntesis de fosfolípidos de membrana y de lípidos de almacenamiento como el triacilglicerol. En los últimos años hemos contemplado el descubrimiento de numerosas funciones celulares para estas enzimas y su relación con patologías humanas.

Summary

Lipins are key enzymes in lipid metabolism because they dephosphorylate phosphatidic acid to generate diacylglycerol. They are necessary for the synthesis of membrane phospholipids and also for the production of storage lipids like triacylglycerol. In recent years we have witnessed the discovery of many cellular functions for these enzymes and their relationship with human diseases.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Mientras que las proteínas y los ácidos ribonucleicos han tenido una gran atención por parte de la comunidad científica durante mucho tiempo, los lípidos siempre han sido las “cenicientas” de las moléculas celulares. Identificadas inicialmente como meros bloques para la estabilidad de las membranas celulares, hoy en día, y especialmente desde el establecimiento de la lipidómica como herramienta masiva de estudio hace ahora más de 15 años, sabemos que numerosos lípidos participan de forma activa en múltiples procesos fisiológicos y patofisiológicos.

Una gran familia de los lípidos celulares son los glicerolípidos, componentes esenciales de las membranas en su forma fosforilada (fosfolípidos), y elementos celulares de almacenamiento de energía y ácidos grasos en forma de triacilglicerol. Si bien estas moléculas se conocen desde mediados del siglo XIX, las rutas de regulación de la síntesis de esta familia de lípidos están siendo aún elucidadas.

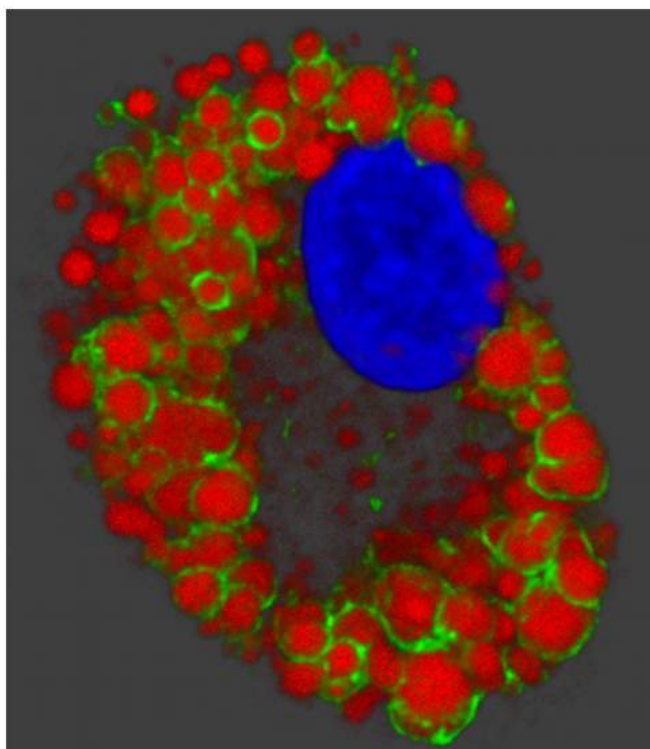
Un paso fundamental en la síntesis de los glicerolípidos es la desfosforilación del ácido fosfatídico para generar diacilglicerol (1). A su vez el diacilglicerol puede ser convertido en triacilglicerol por acilación para ser almacenado en las gotas lipídicas celulares, o puede condensarse con citidinadifosfato-colina o citidinadifosfatoetanolamina para sintetizar fosfolípidos de membrana como la fosfatidiletanolamina o la fosfatidilcolina, lo que se conoce como la ruta de Kennedy. Por otro lado, el ácido fosfatídico puede también convertirse en otros fosfolípidos como el fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol o la cardiolipina por condensación con CDP-diacilglicerol. Además, el ácido fosfatídico y el diacilglicerol tienen importantes funciones en señalización celular y como componentes estructurales de las membranas. Por ello, la desfosforilación del ácido fosfatídico es un paso crítico tanto para la homeostasis celular global como para la homeostasis de las membranas celulares.

Las lipinas son fosfatasa de ácido fosfatídico dependientes de Mg^{2+} . El miembro fundador de esta familia de proteínas en eucariotas, la lipina-1, se identificó inicialmente gracias a una mutación surgida de forma espontánea en ratones, y cuyo fenotipo más llamativo era la presencia de hígado graso en el periodo postnatal (2). Hubo que esperar

algún tiempo hasta descubrir que estas proteínas tenían actividad fosfatasa de ácido fosfatídico, y esto ocurrió gracias a la purificación de esta enzima a partir de extractos de levaduras. Todos los organismos tienen al menos un gen que codifica para una lipina, mientras que en humanos existen tres genes que dan lugar a cinco proteínas distintas debido al procesamiento alternativo que puede sufrir el gen de la lipina-1. En los últimos 10 años la investigación en torno a esta familia de enzimas ha desvelado numerosos aspectos sorprendentes de su biología y suscitado preguntas excitantes sobre su funcionamiento y regulación.

Las lipinas constituyen una excepción entre las enzimas de la ruta biosintética de triacilglicerol, puesto que son las únicas que no tienen dominios transmembrana y exhiben en la mayoría de las células una distribución citosólica, donde se hallan retenidas debido a su hiperfosforilación por quinasas como TOR (1). Por tanto, la translocación de la lipina a las membranas es un paso regulador importante en la biosíntesis de glicérolípidos. Pero las lipinas no solo tienen un papel biosintético en el retículo endoplásmico, sino que también se han descrito funciones para ellas en mitocondria, gotas lipídicas, membrana nuclear, vacuolas y en el autofagosoma (1, 3, 4).

El estudio de las consecuencias fisiológicas de la disfunción de la lipina conforma actualmente una interesante e intensa área de trabajo en investigación. La deficiencia en lipina-1 produce en ratones un fenotipo lipodistrófico caracterizado por la reducción de grasa y la ausencia de diferenciación adipocítica (2). Sorprendentemente, las mutaciones de lipina-1 en humanos no afectan a la distribución de la grasa, pero causan miopatía severa en forma de rabdomiolisis. Se ha descrito recientemente que estos efectos se deben a un defecto en los procesos autofágicos en músculo (3).



Las mutaciones en el gen *LPIN2*, por su parte, producen en humanos un síndrome autoinflamatorio conocido con el nombre de Síndrome de Majeed, caracterizado por anemia e inflamación en las articulaciones y en la piel (5). La administración de anticuerpos bloqueantes contra la interleuquina 1 β cuya producción está exacerbada en este tipo de afecciones, o contra su receptor en la superficie de las células, mejora el estado de los pacientes. Se desconocen las razones por las cuales una enzima del metabolismo lipídico puede generar las alteraciones inmunológicas que caracterizan este síndrome, pero es sin duda una excitante pregunta para responder en el futuro.

Relacionado con estos efectos, los macrófagos de ratón en cultivo carentes de lipina-2 tienen una respuesta exacerbada a estímulos, produciendo elevadas cantidades de factores proinflamatorios. Estos efectos están relacionados con un aumento en las cascadas de fosforilación intracelular y en la activación de factores de transcripción que regulan la expresión de genes proinflamatorios en estas células (6).

Habrá que esperar todavía algún tiempo para comprender cómo las lipinas controlan procesos tan diversos en el organismo y el modo de tratar las enfermedades que generan sus mutaciones en humanos.

Referencias

1. Kok BP, Venkatraman G, Capatos D, Brindley DN (2012) Unlike two peas in a pod: lipid phosphate phosphatases and phosphatidate phosphatases. *Chem Rev.* 12(10):5121-5146. doi: 10.1021/cr200433m.
2. Péterfy M, Phan J, Xu P, Reue K. (2001) Lipodystrophy in the fld mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin. *Nat. Genet.* 27(1):121-124.
3. Zhang P, Verity MA, Reue K. (2014) Lipin-1 regulates autophagy clearance and intersects with statin drug effects in skeletal muscle. *Cell Metab.* 20(2):267-279. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.003
4. Valdearcos, M, Esquinas, E, Meana, C, Gil-de-Gómez, L, Guijas, C, Balsinde, J, Balboa, MA. (2011) Subcellular localization and role of lipin-1 in human macrophages. *J. Immunol.* 186: 6004-6013.
5. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, Munnich A, Lyonnet S, Majeed HA, El-Shanti H. (2005) Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J. Med Genet.* 42(7):551-557.
6. Valdearcos, M, Esquinas, E, Meana, C, Peña, L, Gil-de-Gómez, L, Balsinde, J, Balboa, MA. (2012) Lipin-2 reduces proinflammatory signaling induced by saturated fatty acids in macrophages. *J. Biol. Chem.* 287: 10894-10904.

Figura. Localización de la lipina-1 (verde) alrededor de las gotas lipídicas (rojo) en macrófagos humanos. Con permiso: *J. Immunol.* 186: 6004-6013.

María Angeles Balboa
Instituto de Biología y Genética Molecular (CSIC-UVa)
mbalboa@ibgm.uva.es
www.mbalboa.es

P.- ¿Recibió de joven algún consejo al cual siga siendo fiel?

R.- En algún momento de mi carrera, el Dr. Manuel Ortiz de Landázuri, Jefe de la Sección de Inmunología del Hospital de la Princesa me dijo "María Ángeles, la investigación es una carrera de fondo". Este comentario me ayudó mucho en los momentos de incertidumbre y cuando las cosas no salían como yo esperaba, especialmente en las épocas oscuras de opositora a plazas de Científico Titular del CSIC.

Creo que este consejo es estupendo para las nuevas generaciones de científicos. Si un investigador cree en sus posibilidades debe perseverar e intentar perseguir su sueño, aun cuando parezca que no queda mucho más por intentar, siempre hay una salida. Esto es especialmente aplicable hoy en día, ya que la disminución de presupuesto para la ciencia, y la escasez de becas, contratos y, en general, puestos de trabajo para científicos, hace que las oportunidades de comenzar a investigar o reincorporarse al sistema nacional de investigación desde el extranjero, estén muy mermadas.

P.- ¿Podría resumirnos brevemente su trayectoria profesional?

R.- Comencé mi vida profesional estudiando la síntesis proteica de las Arqueobacterias, estudios que dieron lugar a mi Tesina de Licenciatura. Aunque este tema me pareció interesante, en aquel momento me atraía mucho más el funcionamiento del sistema inmune. Tuve la fortuna de obtener una beca FPU del Ministerio y realizar los estudios que después constituirían mi tesis doctoral en la Sección de Inmunología del Hospital de la Princesa de Madrid, capitaneado por Manuel Ortiz de Landázuri, Miguel López-Botet y Francisco Sánchez Madrid. En este estupendo entorno estudié la estructura y algunos mecanismos de transducción de señal de un receptor de las células Natural Killer que nosotros llamábamos Kp43 y que hoy en día se conoce como CD94, un obligado

compañero para los receptores de la familia NKG2 implicadas en el reconocimiento y eliminación de células transformadas o infectadas con virus por parte de las células NK. En esta etapa comenzó mi interés por los lípidos y su papel en la señalización inmune, gracias a una colaboración con el Dr. Faustino Mollinedo y su entonces becario predoctoral Jesús Balsinde. Durante los últimos meses de mi tesis me trasladé al "Imperial Cancer Research Fund" en Londres, al laboratorio de Michael Crumpton, experto en cascadas de fosforilación por tirosina quinasas. Tras defender mi tesis doctoral obtuve una beca Fulbright para realizar mi primer posdoctoral en el departamento de Farmacología de la Universidad de California en San Diego en el laboratorio del Dr. Paul Insel, donde realicé estudios sobre la regulación de la actividad fosfolipasa D por proteína quinasa C y por proteínas G de bajo peso molecular.

Dos años y medio más tarde el Profesor Edward A. Dennis del departamento de Química y Bioquímica me contrató primero como posdoctoral y después como Project Scientist en su laboratorio, donde contribuí al estudio del papel de diferentes proteínas de la superfamilia de la fosfolipasas de tipo A₂ (PLA₂) durante la activación de los macrófagos. Fueron años fantásticos, de gran aprendizaje y mucho rendimiento.

Tras ocho años en EEUU me incorporé al sistema nacional de investigación gracias a un contrato de reincorporación al que renuncié poco después para trabajar como contratada Ramón y Cajal en el Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid. Mi interés se centró en la función de la fosfolipasas A₂ independientes de calcio en procesos oxidativos, apoptóticos y secretores en promonocitos humanos. En 2004 obtuve la plaza de Científico Titular del CSIC y mis intereses se centraron en el estudio la regulación de la fosfolipasa A₂ citosólica de grupo IVA, la 'reina' de las fosfolipasas A₂, durante los procesos fagocíticos en macrófagos. Aprendimos mucha microscopía confocal y arrancó mi laboratorio.

En el 2009 promocioné dentro del CSIC a Investigador Científico y desde entonces mi labor científica se ha centrado en una serie de enzimas

conocidas como lipinas cuya actividad es la de desfosforilar ácido fosfatídico para generar diacilglicerol. Hasta ahora hemos aprendido que estas enzimas son importantes durante la activación macrofágica y en respuestas a endotoxina en ratones, y nuestra intención futura es desvelar su papel en respuestas inflamatorias más complejas.

P.- ¿La repetiría en su totalidad?

R.- Si tuviera la oportunidad de cambiar mi trayectoria científica, posiblemente lo haría. ¿Quién no? Todos somos capaces de observar el pasado y ver los errores y los aciertos. Aunque no me arrepiento de nada de lo que he hecho, y de todo he procurado sacar buenas enseñanzas, sí cambiaría algunas cosillas...

P.- ¿Qué consejo daría a los que ahora inician su carrera científica?

R.- Hoy en día, con las circunstancias económicas que nos rodean es difícil dar consejos, especialmente en ciencia. Pero si nos olvidamos un poco de nuestro entorno económico, yo les diría a los jóvenes investigadores que sean muy entusiastas, que no se tomen la ciencia como un trabajo, porque realmente no lo es. Muy poca gente en el mundo puede dedicarse a algo tan apasionante como descubrir cómo funciona la naturaleza, lo que nos rodea, nuestras propias células, porqué se producen enfermedades, y lo que es mejor, cómo curarlas... Esto no es un trabajo, es mucho más. Y por ello los científicos tenemos que ser entusiastas. Con entusiasmo, tenacidad y buenas ideas, llegarán donde se propongan.

P.- ¿Cuál es el avance científico que más le ha impresionado?

R.- Citando algo muy reciente, el descubrimiento de que las bacterias pueden enfrentarse a los virus que las infectan mediante mecanismos simples y específicos, como el sistema CRISPR/Cas, y su utilización en múltiples aplicaciones biotecnológicas, como la edición de genes. Todo lo que se ha obtenido en menos de 5 años me ha parecido realmente impresionante. No me sorprende que las investigadoras que más han contribuido a la aplicación de estos mecanismos, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, hayan obtenido el Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2015.

P.- ¿Cuál es su opinión sobre cómo está articulada la carrera científica en España?

R.- Creo que podríamos hacerlo mejor si mirásemos más a los países con gran tradición científica como el Reino Unido o EEUU. Hoy en día en España la carrera científica se ha convertido en un largo penar hasta que con más (mucho más) de 40 años se consigue un laboratorio propio. En otros países la formación posdoctoral es mucho más corta y la oportunidad para tener tu propio laboratorio y desarrollar tus propias ideas comienza mucho antes. Es necesario dar a los investigadores jóvenes la oportunidad de desarrollar sus ideas cuando aún tienen mucha ilusión y gran capacidad de trabajo. Con el tiempo, esto se pierde, y con ello la energía y la capacidad de regeneración de los institutos de investigación y las universidades.

