

# La lipina-2 regula las respuestas antivirales y anti-inflamatorias al interferón

María A. Balboa, 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*

October 20, 2023

Los interferones (IFN) son citoquinas antivirales e inmunomoduladoras que ejercen su función a través de la regulación de una gran variedad genes, muchos de los cuales aún no están caracterizados. En este trabajo se muestra que la lipina-2, una fosfatasa de ácido fosfatídico cuyas mutaciones producen un síndrome autoinflamatorio conocido como síndrome de Majeed en humanos, está regulada por IFN de manera dependiente de STAT-1. La lipina-2 inhibe la replicación viral tanto in vitro como in vivo. Además, la lipina-2 también actúa como reguladora de la inflamación en un contexto de infección viral al reducir la señalización a través de TLR3 y la generación de especies reactivas de oxígeno, así como la liberación de DNA mitocondrial que llevarán finalmente a la activación del inflammasoma NLRP3. Los inhibidores de la liberación de DNA mitocondrial restringen la producción de IL-1 $\beta$  en animales con deficiencia de lipina-2 en un modelo de infección viral. Finalmente, análisis de bases de datos de pacientes con COVID-19 muestran que los niveles de expresión del gen de lipina-2 se correlacionan negativamente con la gravedad de la enfermedad. Estos resultados descubren nuevos mecanismos de regulación por lipina-2 de la respuesta de IFN y abren nuevas perspectivas a un futuro tratamiento de los pacientes con mutaciones en el gen de la lipina-2.

Financiación: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (SAF2016-80883-R)  
Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2019-105989RB-I00)  
Junta de Castilla y León (CSI141P20)

## REFERENCES

1. Balboa, M.A., N. de Pablo, C. Meana, and J. Balsinde. 2019. The role of lipins in innate immunity and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta* 1864: 1328–1337.
2. Balboa, M.A., J. Balsinde, and E.A. Dennis. 1998. Involvement of phosphatidate phosphohydrolase in arachidonic acid mobilization in human amnionic WISH cells. *J. Biol. Chem.* 273: 7684–7690.
3. Johnson, C.A., M.A. Balboa, J. Balsinde, and E.A. Dennis. 1999. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by phosphatidate phosphohydrolase in human amnionic WISH cells. *J. Biol. Chem.* 274: 27689–27693.
4. Balboa, M.A., J. Balsinde, E.A. Dennis, and P.A. Insel. 1995. A phospholipase D-mediated pathway for generating diacylglycerol in nuclei from Madin-Darby canine kidney cells. *J. Biol. Chem.* 270: 11738–11740.
5. Lordén, G., I. Sanjuán-García, N. de Pablo, C. Meana, I. Alvarez-Miguel, M.T. Pérez-García, P. Pelegrín, J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2017. Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. *J. Exp. Med.* 214: 511–528.
6. 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.
7. Meana, C., G.G. Rostán, L. Peña, L., G. Lordén, A. Cubero, A. Orduña, B. Györfy, J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2018. The phosphatidic acid phosphatase lipin-1 facilitates inflammation-driven colon carcinogenesis. *JCI Insight* 3: e97506.
  8. 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.
  9. Rubio, J.M., J.P. Rodríguez, L. Gil-de-Gómez, C. Guijas, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2015. Group V secreted phospholipase A<sub>2</sub> is up-regulated by interleukin-4 in human macrophages and mediates phagocytosis via hydrolysis of ethanolamine phospholipids. *J. Immunol.* 194: 3327–3339.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Gil-de-Gómez, L., P. Monge, J.P. Rodríguez, A.M. Astudillo, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2020. Phospholipid arachidonic acid remodeling during phagocytosis in mouse peritoneal macrophages. *Biomedicines* 8: 274.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Peña, L., C. Meana, A. M. Astudillo, G. Lordén, M. Valdearcos, H. Sato, M. Murakami, J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2016. Critical role for cytosolic group IVA phospholipase A<sub>2</sub> in early adipocyte differentiation and obesity. *Biochim. Biophys. Acta* 1861: 1083–1095.
  20. 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.
  21. Casas, J., M.A. Gijón, A.G. Vigo, M.S. Crespo, J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2006. Overexpression of cytosolic group IVA phospholipase A<sub>2</sub> protects cells from calcium-dependent death. *J. Biol. Chem.* 281: 6106–6116.
  22. 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.

23. Casas, J., M. Valdearcos, J. Pindado, J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2010. The cationic cluster of group IVA phospholipase A<sub>2</sub> (Lys<sup>488</sup>/Lys<sup>541</sup>/Lys<sup>543</sup>/Lys<sup>544</sup>) is involved in translocation of the enzyme to phagosomes in human macrophages. *J. Lipid Res.* 51: 388–399.
24. Casas, J., C. Meana, J.R. López-López, J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2021. Lipin-1-derived diacylglycerol activates intracellular TRPC3 which is critical for inflammatory signaling. *Cell. Mol. Life Sci.* 78: 8243–8260.
25. Casas, J., J. Balsinde, and M.A. Balboa. 2022. Phosphorylation of cPLA<sub>2</sub>α at Ser<sup>505</sup> is necessary for its translocation to PtdInsP<sub>2</sub>-enriched membranes. *Molecules* 27: 2347.
26. Balboa, M.A., J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2000. Phosphorylation of cytosolic group IV phospholipase A<sub>2</sub> is necessary but not sufficient for arachidonic acid release in P388D<sub>1</sub> macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267: 145–148.
27. Balboa, M.A., J. Balsinde, C.A. Johnson, and E.A. Dennis. 1999. Regulation of arachidonic acid mobilization in lipopolysaccharide-activated P388D<sub>1</sub> macrophages by adenosine triphosphate. *J. Biol. Chem.* 274: 36764–36768.
28. 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.
29. Balsinde, J., E. Diez, B. Fernández, and F. Mollinedo. 1989. Biochemical characterization of phospholipase D activity from human neutrophils. *Eur. J. Biochem.* 186: 717–724.
30. Balboa, M.A., and J. Balsinde. 2021. Phospholipases: from structure to biological function. *Biomolecules* 11: 428.

