

# Acerca de la distribución de ácido araquidónico en los glicerofosfolípidos de membrana de los macrófagos

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*

September 30, 2024

Los ácidos grasos poliinsaturados, tales como el ácido araquidónico, son componentes indispensables de la señalización en la inmunidad innata. Los plasmalógenos son glicerofosfolípidos con un enlace vinil éter en la posición sn-1 del esqueleto de glicerol en lugar del enlace éster en sn-1 comúnmente presente en los glicerofosfolípidos "clásicos". Este tipo de fosfolípidos es particularmente rico en ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ácido araquidónico. Además de o independientemente del papel de los plasmalógenos como principales proveedores de ácido araquidónico libre para la regulación de eicosanoides, estos fosfolípidos también realizan un número variado de funciones. Los niveles de plasmalógenos de membrana pueden determinar parámetros de dicha membrana, tales como la fluidez y la formación de microdominios que son necesarios para la transducción eficiente de señales que conduce a una fagocitosis óptima por parte de los macrófagos. Además, los plasmalógenos pueden ser fundamentales para la ejecución de la ferroptosis. Esta es una forma no apoptótica de muerte celular que depende de hierro. Datos recientes sugieren que, más allá de su participación en el metabolismo celular del ácido araquidónico, las células mantienen reservas estables de plasmalógenos ricos en ácidos grasos poliinsaturados para la ejecución de respuestas específicas.

Financiación: Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2022-140764OB-I00)

No todos los glicerofosfolípidos de membrana comparten la misma estructura química. Si bien la mayoría de los glicerofosfolípidos de membrana contienen dos ácidos grasos, en algunos no es así, porque en la posición sn-1 hay un alcohol graso. Además, algunos poseen un doble enlace conjugado al oxígeno del enlace éter, los denominados plasmalógenos. En las células de mamíferos, los plasmalógenos suelen tener colina o etanolamina como grupo de cabeza sn-3. Los plasmalógenos de colina son particularmente abundantes en corazón y músculo liso, mientras que los plasmalógenos de etanolamina son la forma predominante en los demás órganos. En las células inmunes innatas, tales como los monocitos y los macrófagos, los plasmalógenos de etanolamina son especialmente frecuentes, mientras que los niveles de plasmalógeno de colina son generalmente bajos.

Los plasmalógenos cumplen varias funciones importantes en fisiología y fisiopatología. Por ejemplo, como carecen del carbonilo sn-1, el empaquetamiento es más fácil, lo que aumenta la rigidez de la membrana. Los plasmalógenos de etanolamina se encuentran con frecuencia como componentes de microdominios de membrana específicos llamados balsas lipídicas. El contenido relativo de plasmalógeno dentro de estos dominios puede afectar propiedades clave como la fluidez, la tendencia a la fusión, el empaquetamiento, el grosor y la densidad, influyendo así en el comportamiento biológico de las membranas en el transporte y la señalización transmembrana. Debido a la presencia del enlace de éter de vinilo, también se sugiere que los plasmalógenos actúan como depuradores endógenos de especies reactivas de oxígeno. Si bien el papel de los

plasmalógenos dista mucho de ser comprendido, el reciente descubrimiento de que el gen huérfano TMEM189 codifica la plasmaniletanolamina desaturasa 1, la enzima responsable de introducir el doble enlace característico de los plasmalógenos, marca un punto de inflexión significativo en el avance de nuestra comprensión del papel biológico de los plasmalógenos que, es de esperar, aumentará rápidamente.

Otra característica distintiva de los plasmalógenos es que son muy ricos en ácidos grasos poliinsaturados particularmente ácido araquidónico (AA). Esto es especialmente cierto en las células inmunes innatas. Por ejemplo, en los macrófagos peritoneales de ratón, los ácidos grasos poliinsaturados representan más del 90% del total de ácidos grasos presentes en los plasmalógenos de etanolamina, siendo el AA el más abundante. Tradicionalmente se ha pensado que tal abundancia de AA en los plasmalógenos refleja el importante papel que estos fosfolípidos deben desempeñar en las respuestas de movilización de AA y la posterior producción de eicosanoides bioactivos.

Se sabe desde hace tiempo que el enriquecimiento del plasmalógeno con AA se debe a la existencia de reacciones de transferencia directa de AA desde los glicerofosfolípidos de colina (PC) a los glicerofosfolípidos de etanolamina (PE) que opera independientemente del ciclo de Lands. Mientras que este último es dependiente de CoA y puede utilizar cualquier ácido graso, el primero es independiente de CoA y utiliza ácidos grasos poliinsaturados. La enzima que lleva a cabo esta reacción se llama transacilasa independiente de CoA (CoA-IT), y cataliza la transferencia directa independiente de CoA de AA y otros poliinsaturados principalmente desde diacil-PC a varias especies de lisofosfolípidos. Manifiesta una fuerte afinidad por los aceptores de lisofosfolípidos que poseen un enlace éter en la posición sn-1 de la cadena principal de glicerol, y la preferencia es notable cuando el aceptor es un lisoplasmalógeno de etanolamina. Esto no solo explica el enriquecimiento de los plasmalógenos con AA, sino también el hallazgo de que los plasmalógenos generalmente contienen más AA que sus equivalentes diacil.

El hallazgo de que los niveles de AA en las especies de PE cambian poco como consecuencia de la activación de los macrófagos, junto con el hallazgo de que el PE que contiene AA no contribuye apreciablemente a la producción de eicosanoides en las células de macrófagos que están fagocitando, plantea la posibilidad de que el enriquecimiento de PE con AA no esté tan relacionado con aspectos reguladores de la homeostasis de AA y el metabolismo de eicosanoides. Entonces, ¿cuál sería el propósito de que los macrófagos almacenen una cantidad tan grande de AA en PE, particularmente en plasmalógenos?

En conjunto, parece que el AA se acumula de forma tan significativa en las especies de PE, especialmente en los plasmalógenos, para proporcionar a las células una forma eficiente de morir con elegancia. Esto ocurre, por supuesto, además de o independientemente de su papel como fuente de ácidos grasos libres para la regulación de los eicosanoides, que puede variar según el tipo de estímulos y las condiciones de activación. Es evidente que una mayor investigación en esta área debería aportar información valiosa sobre el papel y la regulación del enriquecimiento del plasmalógeno con ácidos grasos poliinsaturados y su papel fundamental en la función celular.

## REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Kimura, T.; Kimura, A.K.; Epand, R.M. 2023. Systematic crosstalk in plasmalogen and diacyl lipid biosynthesis for their differential yet concerted molecular functions in the cell. *Prog. Lipid Res.* 91: 101234.

4. Honscho, M.; Fujiki, Y. 2023. Asymmetric distribution of plasmalogens and their roles. *Membranes* 13: 764.
5. Bozelli, J.C. Jr.; Azher, S.; Epanand, R.M. 2021. Plasmalogens and chronic inflammatory diseases. *Front Physiol.* 12: 730829.
6. Papin, M.; Bouchet, A.M.; Chantôme, A.; Vandier, C. 2023. Ether-lipids and cellular signaling: A differential role of alkyl- and alkenyl-ether-lipids? *Biochimie* 215: 50–59.
7. Gallego-García, A.; Monera-Girona, A.J.; Pajares-Martínez, E.; Bastida-Martínez, E.; Perez-Castaño, R.; Iniesta, A.A.; Fontes, M.; Padmanabhan, S.; Elías-Arnanz, M. 2019. A bacterial light response reveals an orphan desaturase for human plasmalo-gen synthesis. *Science* 366: 128–132.
8. Werner, E.R.; Keller, M.A.; Sailer, S.; Lackner, K.; Koch, J.; Hermann, M.; Coassin, S.; Golderer, G.; Werner-Felmayer, G.; Zoeller, R.A.; et al. 2020. The TMEM189 gene encodes plasmalogen desaturase which introduces the characteristic vinyl ether double bond into plasmalogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 17: 7792–7798.
9. Wainberg, M.; Kamber, R.A.; Balsubramani, A.; Meyers, R.M.; Sinnott-Armstrong, N.; Hornburg, D.; Jiang, L.; Chan, J.; Jian, R.; Gu, M.; et al. 2021. A genome-wide atlas of co-essential modules assigns function to uncharacterized genes. *Nat. Genet.* 53: 638-649.
10. Padmanabhan, S.; Monera-Girona, A.J.; Pajares-Martínez, E.; Bastida-Martínez, E.; Navalón, I.D.R.; Perez-Castaño, R.; Galbis-Martínez, M.L.; Fontes, M.; Elías-Arnanz, M. 2022. Plasmalogens and photooxidative stress signaling in myxobacteria, and how it unmasked CarF/TMEM189 as the  $\Delta 1'$ -desaturase PEDS1 for human plasmalogen biosynthesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 10: 884689.
11. Gil-de-Gómez, L.; Astudillo, A.M.; Lebrero, P.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2017. Essential role for ethanolamine plasmalogen hydrolysis in bacterial lipopolysaccharide priming of macrophages for enhanced arachidonic acid release. *Front. Immunol.* 8: 1251.
12. 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.
13. 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.
14. Rubio, J.M.; Rodríguez, J.P.; Gil-de-Gómez, L.; Guijas, C.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 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 phospho-lipids. *J. Immunol.* 194: 3327–3339.
15. Rubio, J.M.; Astudillo, A.M.; Casas, J.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2018. Regulation of phagocytosis in macrophages by membrane ethanolamine plasmalogens. *Front. Immunol.* 9: 1723.
16. Arroyo, A.B.; Tyrkalska, S.D.; Bastida-Martínez, E.; Monera-Girona, A.J.; Cantón-Sandoval, J.; Bernal-Carrión, M.; Gar-cía-Moreno, D.; Elías-Arnanz, M.; Mulero, V. 2024. Peds1 deficiency in zebrafish results in myeloid cell apoptosis and exacerbat-ed inflammation. *Cell Death Discov.* 10: 388.
17. Astudillo, A.M.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2019. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A<sub>2</sub> enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 772–783.
18. Mouchlis, V.D.; Dennis, E.A. 2019. Phospholipase A<sub>2</sub> catalysis and lipid mediator lipidomics. *Biochim Biophys Acta* 864: 766–771.
19. Hayashi, D.; Mouchlis, V.; Dennis, E.A. 2022. Each phospholipase A<sub>2</sub> type exhibits distinct selectivity toward sn-1 ester, alkyl ether, and vinyl ether phospholipids. *Biochim. Biophys. Acta* 1867: 159067.
20. Murawska, G.M.; Armando, A.; Dennis, E.A. 2024. Lipidomics of phospholipase A<sub>2</sub> reveals exquisite specificity in macrophages. *J. Lipid Res.* 65: 100571.
21. 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 phospholipase A<sub>2</sub>s act on distinct phospholipid pools in zymosan-stimulated mouse peri-toneal macrophages. *J. Immunol.* 192: 752–762.
22. Astudillo, A.M., G. Pérez-Chacón, C. Meana, D. Balgoma, A. Pol, M.A. del Pozo, M.A. Balboa, and J.

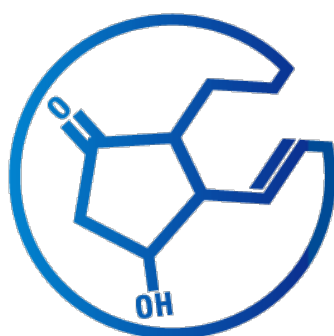
- Balsinde. 2011. Altered arachidonate distribution in macrophages from caveolin-1 null mice leading to reduced eicosanoid synthesis. *J. Biol. Chem.* 286: 35299–35307.
23. Rouzer, C.A.; Ivanova, P.T.; Byrne, M.O.; Milne, S.B.; Brown, H.A.; Marnett, L.J. 2007. Lipid profiling reveals glycerophospho-lipid remodeling in zymosan-stimulated macrophages. *Biochemistry* 46: 6026–6042.
  24. Hayashi, D.; Dennis, E.A. 2024. Differentiating human phospholipase A<sub>2</sub>'s activity toward phosphatidylinositol, phosphatidyl-in-ositol phosphate and phosphatidylinositol bisphosphate. *Biochim. Biophys. Acta* 1869: 159527.
  25. Astudillo, A.M.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2023. Compartmentalized regulation of lipid signaling in oxidative stress and inflammation: Plasmalogens, oxidized lipids and ferroptosis as new paradigms of bioactive lipid research. *Prog. Lipid Res.* 89: 101207.
  26. Yamashita, A.; Hayashi, Y.; Matsumoto, N.; Nemoto-Sasaki, Y.; Koizumi, T.; Inagaki, Y.; Oka, S.; Tanikawa, T.; Sugiura, T. 2017. Coenzyme-A-independent transacylation system; possible involvement of phospholipase A<sub>2</sub> in transacylation. *Biology* 6: 23.
  27. Lebrero, P.; Astudillo, A.M.; Rubio, J.M.; Fernández-Caballero, J.; Kokotos, G.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2019. Cellular plasmalogen content does not influence arachidonic acid levels or distribution in macrophages: a role for cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> $\gamma$  in phospholipid remodeling. *Cells* 8: 799.
  28. Liu, J.; Liu, Y.; Wang, Y.; Li, C.; Xie, Y.; Klionsky, D.J.; Kang, R.; Tang, D. 2023. TMEM164 is a new determinant of autophagy-dependent ferroptosis. *Autophagy* 19: 945–956.
  29. Reed, A.; Ware, T.; Li, H.; Bazán, J.F.; Cravatt, B.F. 2023. TMEM164 is an acyltransferase that forms ferroptotic C20:4 ether phospholipids. *Nat. Chem. Biol.* 19: 378–388.
  30. Kita, Y.; Shindou, H.; Shimizu, T. 2019. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1864: 838–845.
  31. 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.
  32. Sugiura, T.; Masuzawa, Y.; Nakagawa, Y.; Waku, K. 1987. Transacylation of lyso platelet-activating factor and other lysophospholipids by macrophage microsomes. Distinct donor and acceptor selectivities. *J. Biol. Chem.* 262: 1199–1205.
  33. Zoeller, R.A.; Rangaswamy, S.; Herscovitz, H.; Rizzo, W.B.; Hajra, A.K.; Das, A.K.; Moser, H.W.; Moser, A.; Lazarow, P.W.; Santos, M.J. 1992. Mutants in a macrophage-like cell line are defective in plasmalogen biosynthesis, but contain functional peroxisomes. *J. Biol. Chem.* 267: 8299–8306.
  34. Gaposchkin, D.P.; Farber, H.W.; Zoeller, R.A. 2008. On the importance of plasmalogen status in stimulated arachidonic acid re-lease in the macrophage cell line RAW 264.7. *Biochim. Biophys. Acta* 1781: 213–219.
  35. Astudillo, A.M.; Rodríguez, J.P.; Guijas, C.; Rubio, J.M.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2021. Choline glycerophospholipid-derived prostaglandins attenuate TNF $\alpha$  gene expression in macrophages via a cPLA<sub>2</sub> $\alpha$ /COX-1 pathway. *Cells* 10, 447.
  36. 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.
  37. 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.
  38. Jiang, X.; Stockwell, B.R.; Conrad, M. 2021. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 22: 266–282.
  39. Stockwell, B.R. 2022. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell* 85: 2401–2421.

40. Zhang, W.; Liu, Y.; Liao, Y.; Zhu, C.; Zou, Z. 2024. GPX4, ferroptosis, and diseases. *Biomed. Pharmacother.* 174: 116512.
41. Chen, X., Kang, R.; Kroemer, G.; Tang, D. 2021. Organelle-specific regulation of ferroptosis. *Cell Death Differ.* 28: 2843–2856.
42. Zhao, L.; Zhou, X.; Xie, F.; Zhang, L.; Yan, H.; Zhang, C. 2022. Zhou, F.; Chen, J.; Zhang, L. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. *Cancer Commun.* 42: 88–116.
43. Rodencal, J.; Dixon, S.J. A tale of two lipids: Lipid unsaturation commands ferroptosis sensitivity. *Proteomics* 23: 100308.
44. Perez, M.A.; Clostio, A.J.; Houston, I.R.; Ruiz, J.; Magtanong, I.; Dixon, S.J.; Watts, J.L. 2022. Ether lipid deficiency disrupts lipid homeostasis leading to ferroptosis sensitivity. *PLoS Genet.* 18: e1010436.
45. Morgan, P.K.; Pernes, G.; Huynh, K.; Giles, C.; Paul, S.; Smith, A.A.T.; Mellett, N.A.; Liang, A.; van Buuren-Milne, T.; Veiga, C.B.; et al. 2024. A lipid atlas of human and mouse immune cells provides insights into ferroptosis susceptibility. *Nat. Cell Biol.* 26: 645–659.
46. Kapralov, A.A.; Yang, Q.; Dar, H.H.; Tyurina, Y.Y.; Anthony-muthu, T.S.; Kim, R.; St. Croix, C.M.; Mikulska-Ruminska, K.; Liu, B.; Shrivastava, I.H.; et al. 2020. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death. *Nat. Chem. Biol.* 16: 278–290.
47. Astudillo, A.M.; Meana, C.; Guijas, C.; Pereira, L.; Lebrero, R.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2018. Occurrence and biological activity of palmitoleic acid isomers in phagocytic cells. *J. Lipid Res.* 59: 237–249.
48. Astudillo, A.M., C. Meana, M.A. Bermúdez, A. Pérez-Encabo, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2020. Release of anti-inflammatory palmitoleic acid and its positional isomers by mouse peritoneal macrophages. *Biomedicines* 8: 480.
49. Bermúdez M.A., M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2021. Lipid droplets, phospholipase A<sub>2</sub>, arachidonic acid, and atherosclerosis. *Biomedicines* 9: 1891.
50. Bermúdez, M.A., L. Pereira, C. Fraile, L. Valerio, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2022. Roles of palmitoleic acid and its positional isomers, hypogeic and sapienic acids, in inflammation, metabolic diseases and cancer. *Cells* 11: 2146.
51. Bermúdez, M.A., J.M. Rubio, M.A. Balboa, and Balsinde, J. 2022. Differential mobilization of the phospholipid and triacylglycerol pools of arachidonic acid in murine macrophages. *Biomolecules* 12: 1851.
52. Monge, P.; Garrido, A.; Rubio, J.M.; Magriotti, V.; Kokotos, G.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. The contribution of cytosolic group IVA and calcium-independent group VIA phospholipase A<sub>2</sub>s to adrenic acid mobilization in murine macrophages. *Biomolecules* 2020, 10, 542.
53. Monge, P.; Astudillo, A.M.; Pereira, L.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2023. Dynamics of docosahexaenoic acid utilization by mouse peritoneal macrophages. *Biomolecules* 13: 1635.
54. Bermúdez, M.A., Garrido, A., Pereira, L., Garrido, T., Balboa, M.A. & Balsinde, J. 2024. Rapid movement of palmitoleic acid from phosphatidylcholine to phosphatidylinositol in activated human monocytes. *Biomolecules* 14: 707.
55. Zou, Y.; Henry, W.S.; Ricq, E.L.; Graham, E.T.; Phadnis, V.V.; Maretich, P.; Paradkar, S.; Boehnke, N.; Deik, A.A.; Reinhardt, F.; et al. 2020. Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion. *Nature* 585: 603–608.
56. Cui, W.; Liu, D.; Gu, W.; Chu, B. 2021: Peroxisome-driven ether-linked phospholipids biosynthesis is essential for ferroptosis. *Cell Death Differ.* 28: 2536–2551.
57. Mahoney-Sanchez, L.; Bouchaoui, H.; Boussaad, I.; Jonneaux, A.; Timmerman, K.; Berdeaux, O.; Ayton, S.; Krüger, R.; Duce, J.A.; Devos, D.; Devedjian, J.C. 2022. Alpha synuclein determines ferroptosis sensitivity in dopaminergic neurons via modulation of ether-phospholipid membrane composition. *Cell Rep.* 40: 111231.
58. Kajiwara, K.; Beharier, O.; Chng, C.P.; Goff, J.P.; Ouyang, Y.; St Croix, C.M.; Huang, C.; Kagan, V.E.; Hsia, K.J.; Sadovsky, Y. 2022. Ferroptosis induces membrane blebbing in placental trophoblasts. *J. Cell*

*Sci.* 135: 255737.

59. Kagan, V.E.; Mao, G.; Qu, F.; Angeli, J.P.F.; Doll, S.; St Croix, C.; Dar, H.H.; Liu, B.; Tyurin, V.A.; Ritov, V.B.; et al. 2017. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat. Chem. Biol.* 13: 81–90.
60. Luo, X.; Gong, H.B.; Gao, H.Y.; Wu, Y.P.; Sun, W.Y.; Li, Z.Q.; Wang, G.; Liu, B.; Liang, L.; Kurihara, H.; et al. Oxygenated phosphatidylethanolamine navigates phagocytosis of ferroptotic cells by interacting with TLR2. 2021. *Cell Death Differ.* 28: 1971–1989.
61. Kapralov, A.A.; Yang, Q.; Dar, H.H.; Tyurina, Y.Y.; Anthonymuthu, T.S.; Kim, R.; St Croix, C.M.; Mikulska-Ruminska, K.; Liu, B.; Shrivastava, I.H.; et al. 2020. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death. *Nat. Chem. Biol.* 16: 278–290.
62. Sun, W.Y.; Tyurin, V.A.; Mikulska-Ruminska, K.; Shrivastava, I.H.; Anthonymuthu, T.S.; Zhai, Y.J.; Pan, M.H.; Gong, H.B.; Lu, D.H.; Sun, J.; et al. 2021. Phospholipase iPLA2 $\beta$  averts ferroptosis by eliminating a redox lipid death signal. *Nat. Chem. Biol.* 17: 465–476.
63. 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.
64. 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
65. 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.
66. Guijas, C., M.A. Bermúdez, C. Meana, A.M. Astudillo, L. Pereira, L. Fernández-Caballero, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2019. Neutral lipids are not a source of arachidonic acid for lipid mediator signaling in human foamy monocytes. *Cells* 8: 941.
67. Rodríguez, J.P.; Guijas, C.; Astudillo, A.M.; Rubio, J.M.; Balboa, M.A.; Balsinde, J. 2019. Sequestration of 9- hydroxystearic acid in FAHFA (fatty acid esters of hydroxy fatty acids) as a protective mechanism for colon carcinoma cells to avoid apoptotic cell death. *Cancers* 11: 524.
68. Wenzel, S.E.; Tyurina, Y.Y.; Zhao, J.; St Croix, C.M.; Dar, H.H.; Mao, G.; Tyurin, V.A.; Anthonymuthu, T.S.; Kapralov, A.A.; Amoscato, A.A.; et al. 2017. PEBP1 wards ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals. *Cell* 171, 628–641.
69. Anthonymuthu, T.S.; Tyurina, Y.Y.; Sun, W.Y.; Mikulska-Ruminska, K.; Shrivastava, I.H.; Tyurin, V.A.; Cinemre, F.B.; Dar, H.H.; VanDemark, A.P.; Holman, T.R., et al. 2021. Resolving the paradox of ferroptotic cell death: Ferrostatin-1 binds to 15-LOX/PEBP1 complex, suppresses generation of peroxidized ETE-PE, and protects against ferroptosis. *Redox Biol.* 38: 101744.
70. Lamade, A.M.; Wu, L.; Dar, H.H.; Mentrup, H.L.; Shrivastava, I.H.; Epperly, M.W.; St Croix, C.M.; Tyurina, Y.Y.; Anthonymuthu, T.S.; Yang, Q.; et al. 2022. Inactivation of RIP3 kinase sensitizes to 15-LOX/PEBP1-mediated ferroptotic death. *Redox Biol.* 50: 102232.
71. Balboa, M.A., and J. Balsinde. 2021. Phospholipases: from structure to biological function. *Biomolecules* 11: 428.
72. Balboa, M.A., and Balsinde, J. 2006. Oxidative stress and arachidonic acid mobilization. *Biochim. Biophys. Acta* 1761: 385-391.
73. Balsinde, J., and Balboa, M.A. 2005. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> in activated cells. *Cell. Signal.* 17: 1052-1062.
74. 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.
75. 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.
76. Johnson, C.A.; Balboa, M.A.; Balsinde, J.; Dennis, E.A. 1999. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by phosphatidate phosphohydrolase in human amnionic WISH cells. *J. Biol. Chem.* 274: 27689–27693.
77. Balboa, M.A.; Balsinde, J.; Dennis, E.A.; Insel, P.A. 1995. A phospholipase D-mediated pathway for generating diacylglycerol in nuclei from Madin-Darby canine kidney cells. *J. Biol. Chem.* 270: 11738–11740.
78. Balsinde, J.; Diez, E.; Fernández, B.; Mollinedo, F. 1989. Biochemical characterization of phospholipase D activity from human neutrophils. *Eur. J. Biochem.* 186: 717–724.
79. Balsinde, J.; Diez, E.; Mollinedo, F. 1988. Phosphatidylinositol-specific phospholipase D: a pathway for generation of a second messenger. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154: 502–508.
80. Balboa, M.A.; Balsinde, J.; Johnson, C.A.; Dennis, E.A. 1999. Regulation of arachidonic acid mobilization in lipopolysaccharide-activated P388D<sub>1</sub> macrophages by adenosine triphosphate. *J. Biol. Chem.* 274: 36764–3768.



**THE EICOSANOID  
RESEARCH DIVISION**  
VALLADOLID