

El ácido palmitoleico y sus isómeros posicionales como reguladores de enfermedades inmunometabólicas

Jesús Balsinde

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

February 7, 2018

Es comúnmente sabido que los lípidos que se ingieren en la dieta pueden regular respuestas inmunometabólicas. Estudios muy recientes en el área de metabolismo e inflamación han colocado al ácido palmitoleico, un ácido graso monoinsaturado n-7, en el centro de la investigación en lípidos bioactivos por su papel como una hormona lipídica, o lipoquina, que coordina la interacción metabólica entre el hígado y tejido adiposo. En modelos animales se ha sugerido que el ácido palmitoleico favorece la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos, estimula la secreción de insulina por las células β del páncreas, incrementa la β -oxidación hepática protegiendo de esteatosis, y mejora el perfil lipídico en sangre. Sin embargo, diversos estudios en humanos han proporcionado resultados en muchos casos contradictorios con los obtenidos en animales. Así, se ha observado que los niveles en sangre de ácido palmitoleico están habitualmente elevados en personas con obesidad y síndrome metabólico. Estos hallazgos podrían ser un reflejo de elevados niveles de la enzima Δ^9 desaturasa (estearoil-CoA desaturasa-1) en hígado. Así pues, a día de hoy no puede afirmarse que el ácido palmitoleico funcione como una adipoquina también en humanos, aunque la bibliografía en su conjunto coincide en sugerir una clara tendencia a la compartimentación en los efectos del ácido palmitoleico, así como una gran importancia del origen metabólico de dicho ácido graso (tejido adiposo o hígado). Estas características únicas podrían dar cuenta, al menos en parte, de algunas de las discordancias observadas. En todo caso, los mecanismos moleculares a través de los cuales actúa el ácido palmitoleico siguen siendo desconocidos en su mayor parte; también se desconoce su forma bioactiva en un contexto inflamatorio. En particular, los efectos de este ácido sobre las células inmunoinflamatorias aún no han sido explorados.

Un aspecto tan sorprendentemente como consistentemente ignorado es que las células contienen isómeros del ácido palmitoleico potencialmente bioactivos, lo que podría indicar que la variedad de efectos del ácido palmitoleico y la manera compartimentada en que dichos efectos ocurren, pueden ser debidas a acciones de diferentes isómeros en la misma localización o en lugares cercanos.

La inflamación excesiva o prolongada es una causa clave para el desarrollo y la persistencia de muchos trastornos, incluyendo los de origen metabólico. Se sabe que el metabolismo lipídico está en el centro de muchas de estas enfermedades. Se ha demostrado que los mediadores lipídicos que se producen durante las respuestas inflamatorias lo hacen en dos fases temporalmente distintas, en un proceso conocido como “cambio de clase”, ya que la función inflamatoria de estos mediadores se invierte, siendo los primeros que se generan proinflamatorios y los segundos, anti-inflamatorios. Así pues, las células poseen de forma intrínseca mecanismos programados para reducir la inflamación, y con ello evitar el daño excesivo e

irreversible. Se ha observado que ciertos lípidos con un fuerte potencial proinflamatorio, como el ácido araquidónico, que son liberados de las células en los sitios donde se genera daño, pueden actuar sobre las células del sistema inmune innato, monocitos y macrófagos, promoviendo la síntesis y acumulación de un ácido graso inusual que posee claros efectos anti-inflamatorios: el ácido cis-7-hexadecenoico (16:1n-9), identificado de modo inequívoco por espectrometría de masas y que se localiza de forma mayoritaria en los lípidos neutros de estas células. Esta distribución del 16:1n-9 es única, ya que todos los demás ácidos grasos celulares se localizan de modo preferente en los fosfolípidos de membrana. Por todo ello, es imaginable que los cambios metabólicos subyacentes a la formación y acumulación de 16:1n-9 en especies lipídicas concretas de las células de la inmunidad innata sean muy relevantes para que dichas células pongan en marcha funciones efectoras dirigidas al reestablecimiento de la homeostasis en el curso de un proceso inflamatorio.

Estudios más recientes han establecido la presencia en monocitos circulantes la presencia de un segundo isómero del ácido palmitoleico, el ácido cis-6-hexadecenoico (16:1n-10), conocido comúnmente como ácido sapiénico. En conjunto, los resultados demuestran que las células inmunoinflamatorias contienen una inesperada variedad de isómeros del ácido palmitoleico que pueden distinguirse por su actividad biológica, regulación celular y, posiblemente, localización subcelular. La elucidación de las rutas metabólicas que utilizan estos ácidos grasos podría proporcionar estrategias de intervención para el tratamiento de enfermedades metabólicas de base inflamatoria, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes.

.
. .
. .

Work in the authors' laboratory was supported by the Ministry of Economy and Competitiveness (Grants SAF2016-80883-R and SAF2015-73000-EXP), and the Department of Education, Government of Castile and Leon (Grant CSI073U16). CIBERDEM is an initiative of Instituto de Salud Carlos III.

REFERENCES

1. 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 A₂-dependent synthesis of lipid droplets in human monocytes. *J. Lipid Res.* 53: 2343–2354.
2. 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.
3. Astudillo, A. M., C. Meana, C. Guijas, L. Pereira, R. Lebrero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2018. Occurrence and biological activity of palmitoleic acid Isomers in phagocytic cells. *J. Lipid Res.* 59: 237–249.
4. 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.
5. Balsinde, J., M. A. Balboa, P. A. Insel, and E. A. Dennis. 1999. Regulation and inhibition of phospholipase A₂. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 175-189.

6. Balsinde, J., M. V. Winstead, and E. A. Dennis. 2002. Phospholipase A₂ regulation of arachidonic acid mobilization. *FEBS Lett.* 531: 2-6.
7. Pérez-Chacón, G., A. M. Astudillo, D. Balgoma, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2009. Control of free arachidonic acid levels by phospholipases A₂ and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1791: 1103-1113.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Balsinde, J., I. D. Bianco, E. J. Ackermann, K. Conde-Frieboes. 1995. Inhibition of calcium-independent phospholipase A₂ prevents arachidonic acid incorporation and phospholipid remodeling in P388D₁ macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92: 8527-8531.
12. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. The incorporation of arachidonic acid into triacylglycerol in P388D₁ macrophage-like cells. *Eur. J. Biochem.* 235: 480-485.
13. 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.
14. Balsinde, J. 2002. Roles of various phospholipases A₂ in providing lysophospholipid acceptors for fatty acid phospholipid incorporation and remodelling. *Biochem. J.* 364: 695-702.
15. Balboa, M. A., and J. Balsinde. 2002. Involvement of calcium-independent phospholipase A₂ in hydrogen peroxide-induced accumulation of free fatty acids in human U937 cells. *J. Biol. Chem.* 277: 40384-40389.
16. Balboa, M. A., Y. Sáez, and J. Balsinde. 2003. Calcium-independent phospholipase A₂ is required for lysozyme secretion in U937 promonocytes. *J. Immunol.* 170: 5276-5280.
17. Balsinde, J., M. A. Balboa, P. A. Insel, and E. A. Dennis. 1997. Differential regulation of phospholipase D and phospholipase A₂ by protein kinase C in P388D₁ macrophages. *Biochem. J.* 321: 805-809.
18. Balboa, M. A., R. Pérez, and J. Balsinde. 2003. Amplification mechanisms of inflammation: paracrine stimulation of arachidonic acid mobilization by secreted phospholipase A₂ is regulated by cytosolic phospholipase A₂-derived hydroperoxyeicosatetraenoic acid. *J. Immunol.* 171: 989-994.
19. Pérez, R., M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2006. Involvement of Group VIA calcium-independent phospholipase A₂ in macrophage engulfment of hydrogen peroxide-treated U937 cells. *J. Immunol.* 176: 2555-2561.
20. Balboa, M. A., R. Pérez, and J. Balsinde. 2008. Calcium-independent phospholipase A₂ mediates proliferation of human promonocytic U937 cells. *FEBS J.* 275: 1915-1924.
21. Ruipérez, V., J. Casas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2007. Group V phospholipase A₂-derived lysophosphatidylcholine mediates cyclooxygenase-2 induction in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J. Immunol.* 179: 631-638.
22. 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 A₂s. *J. Immunol.* 182: 3877-3883.
23. 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.
24. 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.

25. Balsinde, J., M.A. Balboa, W.H. Li, J. Llopis, and E.A. Dennis. 2000. Cellular regulation of cytosolic group IV phospholipase A₂ by phosphatidylinositol bisphosphate levels. *J. Immunol.* 164: 5398–5402.
26. 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 A₂ to perinuclear membranes and decreases its calcium requirement for translocation in live cells. *Mol. Biol. Cell* 17: 155–162.
27. 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 A₂ to phagosomes in human macrophages. *J. Immunol.* 183: 2767–2774.
28. Balboa, M. A., Y. Shirai, G. Gaietta, M. H. Ellisman, J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2003. Localization of group V phospholipase A₂ in caveolin-enriched granules in activated P388D₁ macrophage-like cells. *J. Biol. Chem.* 278: 48059–48065.
29. Balsinde, J., M. A. Balboa, S. Yedgar, and E. A. Dennis. 2000. Group V phospholipase A₂-mediated oleic acid mobilization in lipopolysaccharide-stimulated P388D₁ macrophages. *J. Biol. Chem.* 275: 4783–4786.
30. 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.
31. Guijas, C., J. P. Rodríguez, J. M. Rubio, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2014. Phospholipase A₂ regulation of lipid droplet formation. *Biochim. Biophys. Acta* 1841: 1661–1671.
32. 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.
33. Rubio, J. M., J. P. Rodríguez, L. Gil-de-Gómez, C. Guijas, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2015. Group V secreted phospholipase A₂ is up-regulated by interleukin-4 in human macrophages and mediates phagocytosis via hydrolysis of ethanolamine phospholipids. *J. Immunol.* 194: 3327–3339.
34. 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.
35. 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 A₂. *J. Biol. Chem.* 278: 44683–44690.
36. 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.
37. 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 A₂s act on distinct phospholipid pools in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 192: 752–762.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Guijas, C., A. M. Astudillo, L. Gil-de-Gómez, J. M. Rubio, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2012. Phospholipid sources for adrenergic acid mobilization in RAW 264.7 macrophages: comparison with arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta* 1821: 1386–1393.
42. 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.

43. Balgoma, D., O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2010. Lipidomic approaches to the study of phospholipase A₂-regulated phospholipid fatty acid incorporation and remodeling. *Biochimie* 92: 645–650.
44. 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.
45. Balboa, M. A., J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2000. Phosphorylation of cytosolic group IV phospholipase A₂ is necessary but not sufficient for arachidonic acid release in P388D₁ macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267: 145–148.
46. 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.
47. Casas, J., M. Valdearcos, J. Pindado, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 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.
48. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1997. Function and inhibition of intracellular calcium-independent phospholipase A₂. *J. Biol. Chem.* 272: 16069–16072.
49. Balboa, M. A., J. Balsinde, M. V. Winstead, J. A. Tischfield, and E. A. Dennis. 1996. Novel group V phospholipase A₂ involved in arachidonic acid mobilization in murine P388D₁ macrophages. *J. Biol. Chem.* 271: 32381–32384.
50. Balsinde, J., M.A. Balboa, and E.A. Dennis. 1998. Functional coupling between secretory phospholipase A₂ and cyclooxygenase-2 and its regulation by cytosolic group IV phospholipase A₂. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95: 7951–7956.
51. Shinohara, H., M. A. Balboa, C. A. Johnson, J. Balsinde, and E. A. Dennis. 1999. Regulation of delayed prostaglandin production in activated P388D₁ macrophages by group IV cytosolic and group V secretory phospholipase A₂s. *J. Biol. Chem.* 274: 12263–12268.
52. Balsinde, J., S.E. Barbour, I.D. Bianco, and E.A. Dennis. 1994. Arachidonic acid mobilization in P388D₁ macrophages is controlled by two distinct Ca²⁺-dependent phospholipase A₂ enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91: 11060–11064.
53. Balsinde, J., M.A. Balboa, and E.A. Dennis. 2000. Identification of a third pathway for arachidonic acid mobilization and prostaglandin production in activated P388D₁ macrophage-like cells. *J. Biol. Chem.* 275: 22544–22549.
54. Balsinde, J., H. Shinohara, L. J. Lefkowitz, C. A. Johnson, M. A. Balboa, and E. A. Dennis. 1999. Group V phospholipase A₂-dependent induction of cyclooxygenase-2 in macrophages. *J. Biol. Chem.* 274: 25967–25970.
55. Shirai, Y., J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2005. Localization and functional interrelationships among cytosolic group IV, secreted group V, and Ca²⁺-independent group VI phospholipase A₂s in P388D₁ macrophages using GFP/RFP constructs. *Biochim. Biophys. Acta* 1735: 119–129.
56. Balgoma, D., O. Montero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2008. Calcium-independent phospholipase A₂-mediated formation of 1,2-diarachidonoylglycerophosphoinositol in monocytes. *FEBS J.* 275: 6180–6191.

