

La lipina-2 regula el inflammasoma NRLP3 afectando a la activación del receptor P2X₇

María A. Balboa, et al.

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

November 17, 2016

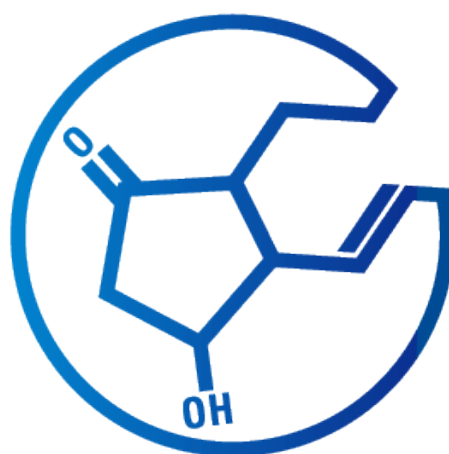
Mutaciones en el gen LPIN2 producen en humanos una enfermedad conocida como síndrome de Majeed, cuyas manifestaciones clínicas mejoran con la administración de anticuerpos que bloquean IL-1 β o su receptor. Sin embargo, el papel que juega la lipina-2 en la producción de IL-1 β es desconocido. En este trabajo se muestra que la lipina-2 controla el aumento de formación de IL-1 β en macrófagos de ratón y humanos a través de varios mecanismos que implican la activación del inflammasoma NLRP3. La lipina-2 regula la activación de MAPK que media la síntesis de pro-IL-1 β durante el ‘priming’ del inflammasoma. La lipina-2 también inhibe la activación y sensibilización del receptor purinérgico P2X₇ y el eflujo de K⁺, oligomerización de ASC y procesamiento de caspasa-1. Todos ellos son acontecimientos clave durante la activación del inflammasoma. Reducción en los niveles de lipina-2 en macrófagos conducen a una disminución en los niveles de colesterol celular. La restauración de los niveles de colesterol en células carentes de lipina-2 reduce las corrientes de iones a través del receptor P2X₇ así como otros eventos posteriores que impulsan la producción de IL-1 β . Además, ratones deficientes en lipina-2 presentan una mayor sensibilidad a altas dosis de LPS. En conjunto, estos resultados muestran que lipina-2 juega un papel clave en la regulación negativa del inflammasoma NLRP3.

Financiación: Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2013-48201-R).
Junta de Castilla y León, Gerencia de Salud (BIO/VA22/15).

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID