

Alteraciones en el metabolismo lipídico y diabetes tipo 2

Jesús Balsinde et al.

CSIC-CIBERDEM, Valladolid, Spain

Abril 23, 2025

La aterosclerosis es una complicación asociada a la diabetes en la que se aúnan entre otros una mielopoyesis estimulada por la hiperglicemia, una activación endotelial y un aumento de lípidos circulantes que son ingeridos por las células inflamatorias. Si bien es una patología de base metabólica, estos últimos procesos hacen que la visión de la aterosclerosis desde un punto de vista inmunitario sea esencial. La liberación de mediadores lipídicos por el endotelio activado favorece la captación y transformación de las células fagocíticas en células espumosas con aumentos acusados en los niveles de grasos resultantes de la incorporación directa, de la síntesis de novo y de la β -oxidación. El análisis detallado de la distribución de estos ácidos grasos, su movilización y su impacto en la función de las células inmunitarias podría ser fundamental para la detección precoz de la aterosclerosis. En este contexto, técnicas como la cromatografía acoplada a espectrometría de masas se están volviendo cada vez más indispensables. Gracias a estas técnicas, sabemos hoy en día que, en un contexto aterogénico, los monocitos y macrófagos incrementan su contenido celular de ácido graso antiinflamatorio hipogeico, esterificado tanto en fosfolípidos como en lípidos neutros, lo que podría posicionarlo como un excelente biomarcador de la enfermedad.

Resumen de la presentación realizada por la Dra. C. Meana González durante el XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes (La Coruña, 23-25 abril 2025; Mesa redonda SED-CIBERDEM).

Nuestros resultados describen la acumulación de un ácido graso inusual en la fracción lipídica neutra de monocitos y macrófagos espumosos, el ácido *cis*-7-hexadecenoico (16:1n-9), y proporcionan evidencia de que dicho ácido graso posee una actividad antiinflamatoria comparable a la de los ácidos grasos omega-3. Por otro lado, estos resultados proporcionan un punto de partida para explorar la compleja posibilidad de si la detección de niveles inusualmente altos de 16:1n-9 en monocitos circulantes podría considerarse un nuevo biomarcador para la detección de monocitos espumosos y, por lo tanto, ayudar a identificar situaciones de riesgo temprano de aterosclerosis.

Cuando se añade exógenamente, 16:1n-9 se incorpora ávidamente en fosfolípidos. Por lo tanto, la localización lipídica inicial donde se esterifica el ácido graso tras su incubación con las células puede determinar su actividad biológica posterior. Cabe destacar, en este sentido, que el 70-80 % del 16:1 total en células no tratadas se encuentra en phosphatidilcolina (PC) y que casi la mitad está presente en una sola especie de fosfolípido, concretamente PC(16:0/16:1). Si bien es evidente que queda mucho por hacer para desentrañar los efectos de los ácidos grasos 16:1 en las reacciones inmunitarias innatas, el esclarecimiento de las rutas metabólicas intracelulares que utilizan estos ácidos grasos podría brindar interesantes oportunidades de intervención para mejorar la respuesta inflamatoria.

Nuestros estudios abordan también la dinámica de la utilización de 16:1 por los macrófagos. El 16:1 se libera de los fosfolípidos mediante una vía regulada por iPLA₂-VIA. También demostramos que, si bien la mayoría de los ácidos grasos liberados permanecen en forma de ácido graso libre, pequeñas fracciones se utilizan en reacciones de remodelación de ácidos grasos de fosfolípidos para enriquecer phosphatidilinositol (PI) con 16:1 y también para formar FAHFA que contiene 16:1. Dado que tanto el PI como el FAHFA con 16:1 poseen actividad biológica, nuestros resultados serían compatibles con la

compleja posibilidad de que uno o más metabolitos altamente regulados del 16:1 medien al menos parte de los efectos atribuidos al ácido graso.

Lista de diapositivas

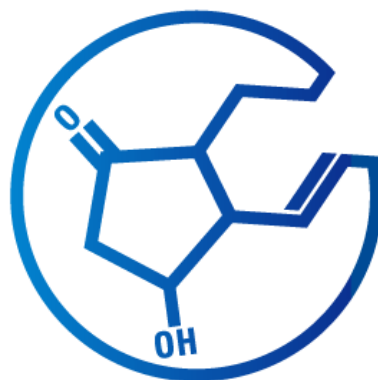
- 1) Intro
- 2) Lípidos y glucosa van de la mano en aterosclerosis
- 3) Liberación de 20:4n-6 por activación endotelial
- 4) Formación de gotas lipídicas por aumento del 20:4 n-6 circulante
- 5) Cromatografía de gases/espectrometría de masas (I)
- 6) Cromatografía de gases/espectrometría de masas (II)
- 7) Derivatización a ésteres metílicos
- 8) Derivatizaciones DMOX y DMDS
- 9) Función 16:1 n-9 en célula espumosa
- 10) Cromatografía líquida/espectrometría de masas
- 11) 20:4n-6 en célula inflamatoria
- 12) Distribución 16:1 en fosfolípidos
- 13) Función 16:1 en célula inflamatoria
- 14) Localización 16:1 en célula inflamatoria
- 15) Movilización 16:1 en célula inflamatoria (I)
- 16) Movilización 16:1 en célula inflamatoria (II)
- 17) Función PC(16:0/16:1) en célula inflamatoria
- 18) Agradecimientos

A continuación se incluye, por solicitud, una lista de artículos relevantes de nuestro laboratorio directamente relacionados con el tema desarrollado en esta comunicación.

REFERENCES

1. Bermúdez M.A., M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2021. Lipid droplets, phospholipase A₂, arachidonic acid, and atherosclerosis. *Biomedicines* 9: 1891.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Bermúdez, M.A., A. Garrido, L. Pereira, T. Garrido, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2024. Rapid movement of palmitoleic acid from phosphatidylcholine to phosphatidylinositol in activated human monocytes. *Biomolecules* 14: 707.
10. Bermúdez, M.A., J.M. Rubio, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2022. Differential mobilization of the phospholipid and triacylglycerol pools of arachidonic acid in murine macrophages. *Biomolecules* 12: 1851.
11. Lebrero, P., A.M. Astudillo, J.M. Rubio, L. Fernández-Caballero, G. Kokotos, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2019. Cellular plasmalogen content does not influence arachidonic acid levels or distribution in macrophages: a role for cytosolic phospholipase A₂γ in phospholipid remodeling. *Cells* 8: 799.
12. 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.
13. Rodríguez, J. P., C. Guijas, A. M. Astudillo, J. M. Rubio, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 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.
14. Monge, P., A. Garrido, J.M. Rubio, V. Magrioti, G. Kokotos, M.A. Balboa, and J. Balsinde, J. 2020. The contribution of cytosolic group IVA and calcium-independent group VIA phospholipase A₂s to adrenergic acid mobilization in murine macrophages. *Biomolecules* 10: 542.
15. Monge, P., A.M. Astudillo, L. Pereira, M.A. Balboa, J. Balsinde. 2023. Dynamics of docosahexaenoic acid utilization by mouse peritoneal macrophages. *Biomolecules* 13: 1635.
16. Astudillo, A.M., M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2019. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A₂ enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim. Biophys. Acta* 1864: 772–783.
17. 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
18. Balsinde, J., and M. A. Balboa. 2005. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A₂ in activated cells. *Cell. Signal.* 17: 1052–1062.
19. 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.
20. 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.
21. Balboa, M.A., and J. Balsinde. 2006. Oxidative stress and arachidonic acid mobilization. *Biochim. Biophys. Acta* 1761: 385–391 .
22. Balsinde, J., M. V. Winstead, and E. A. Dennis. 2002. Phospholipase A₂ regulation of arachidonic acid mobilization. *FEBS Lett.* 531: 2-6.
23. Balsinde, J., and M.A. Balboa. 2024. Plasmalogens in innate immune cells: from arachidonate signaling to ferroptosis. *Biomolecules* 14: 1461.
24. Rodríguez, J.P., J. Casas, M.A. Balboa, and J. Balsinde. 2025. Bioactive lipid signaling and lipidomics in macrophage polarization: impact on inflammation and immune regulation. *Front. Immunol.* 16: 1550500.



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID