

## Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre y apellidos	ARACELI DEL ARCO MARTÍNEZ		
DNI/NIE/pasaporte		Edad	
Núm. identificación del investigador	Researcher ID	R-5653-2019	
	Código Orcid	0000-0002-6839-542X	

### A.1. Situación profesional actual

Organismo	UNIVERSIDAD DE CASTILLA LA MANCHA		
Dpto./Centro	DPT. QUÍMICA INORGÁNICA ORGÁNICA Y BIOQUÍMICA, F. CC. AMBIENTALES Y BIOQUÍMICA INVESTIGADOR conveniado del Instituto Universitario de Biología Molecular (IUBM) del CBMSO (UAM-CSIC).		
Dirección	Campus Tecnológico de la Fábrica de Armas, Avda/Carlos III sn Toledo		
Teléfono	925268800 ext 5477	correo electrónico	<a href="mailto:Araceli.arco@uclm.es">Araceli.arco@uclm.es</a> <a href="mailto:adelarco@cbm.csic.es">adelarco@cbm.csic.es</a>
Categoría profesional	Profesor Titular Departamento de Inorgánica, Orgánica y Bioquímica	Fecha inicio	1 julio 2003
Espec. cód. UNESCO			
Palabras clave	Genética Molecular, Patología Molecular, Regulación génica		

### A.2. Formación académica (título, institución, fecha)

Licenciatura/Grado/Doctorado	Universidad	Año
Licenciatura en Biología	Universidad Autónoma de Madrid	1988
Doctor en Ciencias	Universidad Autónoma de Madrid Dirigida por Marta Izquierdo Rojo	1993

### A.3. Actividades anteriores de carácter científico o profesional

FECHAS	PUESTO	INSTITUCION
1/01/89-31/12/1992	Becario FPI	MEC
1/12/1993-31/12/1996	Beca postdoctoral asociada a proyecto	Bayer
26/3/1996-30/6/1996	Profesor Asociado N2	UCLM
28/4/1997-2/10/2001	Profesor Asociado N2	UCLM
2/10/2001-16/12/2001	Profesor Asociado N2/TC	UCLM
17/12/2001-30/6/2003	Profesor Asociado N3/TC	UCLM

### A.4. Tesis Doctorales dirigidas

“Caracterización de los transportadores mitocondriales de ATP-Mg/Pi y su implicación en la señalización por calcio a la mitocondria” Javier Traba Domínguez. Diciembre 2009. Universidad Autónoma de Madrid. Sobresaliente <i>Cum Laude</i> .
“Characterization of S <sub>Ca</sub> MC-3, the mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier present in liver and brain”. Ignacio Amigo de la Hueriga. Febrero 2013. Universidad Autónoma de Madrid. Apto <i>Cum Laude</i> .
“Ca <sup>2+</sup> modulation of mitochondrial function under physiological and pathological stimulation: Role of the ATP-Mg/Pi carrier, S <sub>Ca</sub> MC-3”. Carlos B. Rueda Díez, Universidad Autónoma de Madrid. Diciembre 2014, Sobresaliente <i>Cum laude</i> y mención europea
“Store-operated calcium entry in neural cells. A role in Charcot-Marie-Tooth disease” Paloma González Sánchez, Universidad Autónoma de Madrid, Septiembre 2017, Sobresaliente <i>Cum laude</i>
“Regulation of mitochondrial respiration in astrocytes: role of Ca <sup>2+</sup> , ATP demand and pyruvate production”. Inés Juaristi Santos, Universidad Autónoma de Madrid, Enero 2019, Sobresaliente <i>Cum laude</i> Mención europea
“Estudios de nuevas funciones del transportador mitocondrial de ATP-Mg/Pi S <sub>Ca</sub> MC-1/SLC25A24 relevantes en patología humana” Luis González Moreno. En realización, fecha prevista 2024-25

### A.5. Actividades docentes

FECHAS	PUESTO
Periodo 2003-2011	Fisiología Animal y Bioquímica Avanzada, 3º Curso licenciatura de Ciencias Químicas, UCLM.
2010-2011	Genética y Evolución, 1º curso Grado Bioquímica UCLM
Desde curso 2011-12 hasta el curso actual	<b>Expresión Génica y su Regulación, Laboratorio Integrado I</b> , 2º curso Grado de Bioquímica <b>Patología Molecular</b> 3º curso Grado Bioquímica, UCLM. Responsable de la docencia práctica y teórica de dichas asignaturas
Desde curso 2013-2014 hasta la actualidad	<b>Dirección de Trabajos Fin de Grado</b> Total 16 TFGs desde los cursos 2013-2014 a 2023-2024

### A.6. Indicadores generales de calidad de la producción científica (véanse instrucciones)

- Tramos de investigación acreditados, 5, el último en el periodo (2015-2020).
- Miembro asociado a la unidad U-743 del CIBER-Enfermedades Raras desde 2006 hasta DICIEMBRE 2018. Miembro del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, desde 2013. Revisor por pares de varias revistas internacionales del área de Biomedicina. Review Editor de *Frontiers in Physiology* desde Octubre 2020.
- Del total de 58 trabajos publicados en revistas internacionales un número elevado de las mismas, 40 en total, han sido publicadas en revistas del primer cuartil y, dentro de este grupo, 7 publicaciones se encuentran en revistas pertenecientes al primer decil de sus categorías.
- El número de citas totales es de unas 3000 con una media anual en el periodo 2015-2019 de 210 citas anuales. [h index](#); de 30 (Google Scholar, junio 2020).
- 

### Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Since the beginning in the 90's in the laboratory of Dr. Marta Izquierdo in the CBMSO of UAM, my research has been related to the field of Molecular Biology. Later I joined as a postdoctoral investigator to the laboratory of Dr. Satrustegui, an expert group in the regulation of mitochondrial function by calcium and which was interested in to identify the proteins, unknown at that time, involved in the transduction of calcium signals from cytosol to this organelle. Our initial work, was carried out in the boom phase of genomic research, facilitated the discovering of a new family of mitochondrial proteins whose activity is regulated by cytosolic calcium signals. These are protein transporters of metabolites belonging to the SLC25 family that present a regulatory region with calcium-binding domains, the CaMCs proteins or "calcium-dependent mitochondrial transporters". In 1998, we identified the first member of this group and its characterization continued with the identification of new members to the present. Finally, seven transporters have been described in mammals, the two isoforms of the aspartate/malate transporter, aralar/SLC25A12 and citrin/SLC25A13, and the five transporters of ATP-Mg<sup>2+</sup>/Pi (SLC25A23, SLC25A24, SLC25A25, SLC25A41 and SLC25A54). In addition, the orthologs for both transporters were also characterized in yeast, YPR021 and Sal1p, respectively, studying their physiological relevance. The relevance of our initial work was evidenced in the publication of six reviews on these new mitochondrial transporters (2005-2016). Our approach has continued with the development and study of deficient mouse models of both transporters (for Aralar/Slc25a12 and SCaMC3/Slc25a23) and silenced cell lines (SCaMC-1/SLC25A24). Our results have demonstrated that in neurons the activity of Aralar/Slc25a12 is required for the activation of mitochondrial respiration by calcium, while the transporters of ATP- Mg<sup>2+</sup>/Pi have a lower effect except in conditions of high workload. This behaviour of Aralar alters the dogma of mitochondrial functioning by relieving the activation by increasing calcium in the matrix, transported by the calcium uniporter, to a secondary role. We have also demonstrated that the transporters of ATP-Mg<sup>2+</sup>/Pi, SCaMC-3 and SCaMC-1, increase the net nucleotide content of adenine in the mitochondrial matrix in response to strong increases in cytosolic [Ca<sup>2+</sup>] contributing to the maintenance of mitochondrial ATP levels and to the increase in the retention capacity of Ca<sup>2+</sup> in the mitochondrial matrix, conferring protection against cellular death processes mediated by the opening of the transient permeability pore, represented a good candidate for the development of drugs modulating these processes. Since our incorporation in the CIBERER network we have actively collaborated with other groups in the study of the physiopathology of different diseases affecting Ca<sup>2+</sup>-

homeostasis or mitochondrial functionality. As an example, mention that recently we have participated in the characterization of a new severe progeroid syndrome caused by de novo heterozygous mutations in SCaMC-1 which remained uncharacterized. Currently, we are focus on the study of the mechanisms underlying to the diseases caused by mutations in these mitochondrial carriers, citrullinemia and encephalopathy by defects in the transport of aspartate/glutamate or the progeroid syndrome caused by SCaMC-1. Increasing our knowledge in the functionality of these carriers will allow us to meet our ultimate objective of developing new therapeutic strategies for these and other related diseases.

## PROYECTOS DE INVESTIGACION SUBVENCIONADOS (últimos 10 años)

### A. Investigador principal;

1. "Generation of a new human-like citrin-deficiency mouse model to study Citrin deficiency" **Citrin Foundation** (Singapur) Grant Reference number: RG22002, 06/2022-06/2024. IPs: Laura Contreras Balsa y Araceli del Arco Martínez.
2. "Estudio de las bases moleculares del síndrome progeroide de Fontaine-Petty" Proyecto de Investigación científica y transferencia (FEDER) **Junta de Comunidades de Castilla La Mancha** SBPLY/21/180501/000161, 2022/2025. IP: Araceli del Arco Martínez.
3. "Transportadores mitocondriales regulados por calcio: Papel de SCaMC3 y citrin en la señalización por calcio en el hígado y de Aralar en la comunicación intercelular en el SNC". Ministerio de Ciencia e Innovación (**MICINN**), PID2020-114499RB-I00, **1/09/2021-2024**. IP: Beatriz Pardo Merino y Araceli del Arco Martínez.
4. "Transportadores mitocondriales regulados por calcio: Papel de Aralar/AGC1 en regulación metabólica y tráfico intercelular en cerebro y papel de SCaMC-1 en el metabolismo tumoral" . **MINECO**, SAF2017-82560-R, **2018-2020**. IP: Beatriz Pardo Merino y Araceli del Arco Martínez
5. "Transportadores mitocondriales de ATP-MG/Pi Estudio de su relación con el metabolismo glicolítico tumoral. Ministerio de Sanidad **FIS**, ISCIII, **2009-2011**. IP: Araceli del Arco Martínez.

### B. Miembro del equipo investigador;

1. "Citrin replacement with Aralar: dissecting Citrin-Aralar interactions" Citrin Foundation (Singapur) May 2020-May 2022. IP: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado.
3. "Gene therapy for Citrin deficiency. A proof of principle" Citrin Foundation (Singapur) 2018-2019. IP: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado.
4. SEÑALIZACION POR CALCIO A LA MITOCONDRIA Y REGULACION METABOLICA EN NEURONAS Y GLIA: IMPLICACIONES TERAPEUTICAS MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD, SAF2014-56929-R. 2015-2017. IP: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado y Beatriz Pardo Merino.

## PUBLICACIONES Relevantes (desde 2010)

**del Arco A**, González-Moreno L, Pérez-Liébana I, Juaristi I, González-Sánchez P, Contreras L, Pardo B, Satrústegui J. (2023) Regulation of neuronal energy metabolism by calcium: Role of MCU and Aralar/malate-aspartate shuttle. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1870:119468.

Domínguez-Zorita, S., Romero-Carramiñana, I., Santacatterina, F., Esparza-Moltó, P. B., Simó, C., **del-Arco, A.**, Núñez de Arenas, C., Saiz, J., Barbas, C., & Cuezva, J. M. (2023). IF1 ablation prevents ATP synthase oligomerization, enhances mitochondrial ATP turnover and promotes an adenosine-mediated pro-inflammatory phenotype. *Cell death & disease*, 14, 413.

Pérez-Liébana I, Juaristi I, González-Sánchez P, González-Moreno L, Rial E, Podunavac M, Zakarian A, Molgó J, Vallejo-Illarramendi A, Mosqueira-Martín L, Lopez de Munain A, Pardo B, Satrústegui J, **Del Arco A.** (2022) A Ca<sup>2+</sup>-Dependent Mechanism Boosting Glycolysis and OXPHOS by Activating Aralar-Malate-Aspartate Shuttle, upon Neuronal Stimulation. *J Neurosci.* 42:3879-3895.

Pardo B, Herrada-Soler E, Satrústegui J, Contreras L, **del Arco A.** (2022) AGC1 Deficiency: Pathology and Molecular and Cellular Mechanisms of the Disease. *Int J Mol Sci.* 23:528. doi: 10.3390/ijms23010528.

García-Catalán S, González-Moreno L, **del Arco A.** (2021) Ca<sup>2+</sup>-regulated mitochondrial carriers of ATP-Mg<sup>2+</sup>/Pi: Evolutionary insights in protozoans. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1868:119038.

Puertas-Frías G, **del Arco A**, Pardo B, Satrústegui J, Contreras L. (2019) Mitochondrial movement in Aralar/Slc25a12/AGC1 deficient cortical neurons. *Neurochem Int.* 28:104541.

Juaristi I, Contreras L, González-Sánchez P, Pérez-Liébana I, González-Moreno L, Pardo B, **del Arco A**, Satrustegui J. (2019) The Response to Stimulation in Neurons and Astrocytes. *Neurochem Res.* 44:2385-2391.

González-Sánchez P, Satrustegui J, Palau F, **del Arco A**. (2019) Calcium Deregulation and Mitochondrial Bioenergetics in GDAP1-Related CMT Disease. *Int J Mol Sci.* 20 pii: E403.

Juaristi, I., Llorente-Folch I. Satrustegui J. **del Arco A**, (2019) Extracellular ATP and glutamate drive pyruvate production and energy demand to regulate mitochondrial respiration in astrocytes. *Glia* 67:759-774.

Gonzalez-Sanchez, P, **del Arco A**, Esteban JA, and Satrustegui J. (2018) Store-operated calcium entry is required for mGluR-dependent long term depression in cortical neurons. **Front Cell Neurosc** 11: 363.

Writzl K, Maver A, Kovačič L, Martínez-Valero P, Contreras L, Satrustegui J, Castori M, Faivre L, Lapunzina P, van Kuilenburg ABP, Radović S, Thauvin-Robinet C, Peterlin B, **del Arco A**, Hennekam RC (2017) De Novo Mutations in SLC25A24 Cause a Disorder Characterized by Early Aging, Bone Dysplasia, Characteristic Face, and Early Demise. **Am J Hum Genet.** 101:844-855.

González-Sánchez P, Pla-Martín D, Martínez-Valero P, Rueda CB, Calpena E, **del Arco A**, Palau F, Satrustegui J. (2017) CMT-linked loss-of-function mutations in GDAP1 impair store-operated Ca<sup>2+</sup> entry-stimulated respiration. **Sci Rep.** 7:42993.

Rueda CB, Traba J, Amigo I, Llorente-Folch I, González-Sánchez P, Pardo B, Esteban JA, **del Arco A**, Satrustegui J. (2015) Mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier SCA<sub>3</sub>/Slc25a23 counteracts PARP-1-dependent fall in mitochondrial ATP caused by excitotoxic insults in neurons. *J Neurosci.* 35:3566-81.

García-Bermúdez J, Sánchez-Aragó M, Soldevilla B, **del Arco A**, Nuevo-Tapioles C, Cuezva JM. (2015) PKA Phosphorylates the ATPase Inhibitory Factor 1 and Inactivates Its Capacity to Bind and Inhibit the Mitochondrial H(+)-ATP Synthase. *Cell Rep.* 12:2143-2155.

Rueda CB, Llorente-Folch I, Amigo I, Contreras L, González-Sánchez P, Martínez-Valero P, Juaristi I, Pardo B, **del Arco A**, Satrustegui J. (2014) Ca(2+) regulation of mitochondrial function in neurons. *Biochim Biophys Acta.* 1837(10):1617-1624.

Llorente-Folch I, Rueda CB, Amigo I, **del Arco A**, Saheki T, Pardo B, and Satrustegui J (2013) Calcium-regulation of mitochondrial respiration maintains ATP homeostasis and requires Aralar/AGC1-malate aspartate shuttle in intact cortical neurons. *J Neuroscience* 33: 13957-13971.

Amigo I, Traba J, Gonzalez-Barroso MM, Rueda CB, Fernandez M, Rial E, Sanchez A, Satrustegui J, **del Arco A**. (2013) Glucagon regulation of oxidative phosphorylation requires an increase in matrix adenine nucleotide content through Ca<sup>2+</sup>-activation of the mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier SCA<sub>3</sub>. *J Biol Chem.* 288:7791-7801.

Amigo, I, Traba, J, Satrustegui, J and **del Arco, A** (2012) SCA<sub>3</sub>-Like a Member of the Mitochondrial Carrier (MC) Family Preferentially Expressed in Testis and Localized in Mitochondria and Chromatoid Body *PLoS One* 7:e40470.

Traba J, **del Arco A**, Duchen MR, Szabadkai G, Satrustegui J. (2012) SCA<sub>3</sub>-1 promotes cancer cell survival by desensitizing mitochondrial permeability transition via ATP/ADP-mediated matrix Ca(2+) buffering. *Cell Death Differ.* 19:650-60.

### Conferencias invitadas en congresos (5 años)

9th Workshop of the European Calcium Society "Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> Signaling in Health and Disease" (Padua, Italia, 7-9 September 2023). **Araceli del Arco** "Ca<sup>2+</sup> regulation of neuronal metabolism; role of MCU and Aralar/MAS pathways".

International Conference on ureagenesis defects and allied conditions 2022. Novel models and treatment options. (Valencia, 16-20 de Octubre 2022) **del Arco A**, Pérez-Liébana I, Juaristi I, González-Sánchez P, González-Moreno L, Contreras L, Pardo B, Satrustegui J. (2022) "Aralar-AGC1 deficiency: the role of brain Aralar and malate-aspartate shuttle in metabolic regulation".

16th International Meeting of the European Calcium Society, Cork, Ireland, 23-27th august 2022. **Araceli Del Arco** "Calcium regulation of mitochondrial respiration in neurons. Role of MCU and mitochondrial aspartate-glutamate carrier AralarAGC1/Slc25a12".

11th BioMedical Transporters Conference 2019 (BMT2019) (Lucerna, Suiza, 4-8th august 2019). "Calcium-dependent mitochondrial carriers: role in neuronal metabolism".

**Araceli del Arco**, Inés Juaristi, Laura Contreras, Paloma Gonzalez-Sanchez, Irene Perez-Liebana, Luis Gonzalez-Moreno, Beatriz Pardo, Jorgina Satrustegui.