

Parte A. DATOS PERSONALES		Fecha del CVA	23/04/2024
Nombre y apellidos	Jorgina Satrustegui Gil-Delgado		
Núm. identificación del investigador	Researcher ID	R-6732-2019	
	Código Orcid	0000-0003-3377-2667	

A.1. Situación profesional actual

Organismo	Universidad Autonoma Madrid (UAM)		
Dpto./Centro	Dept Biol Mol/Centro de Biol Mol Severo Ochoa		
Dirección	c/Nicolas Cabrera 1		
Teléfono	correo electrónico	jsatrustegui@cbm.csic.es	
Categoría profesional	Catedrático Universidad- Prof. Emérito		
Espec. cód. UNESCO			
Palabras clave	Mitocondria calcio transporte, aspartato, glutamato, glutamina		

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

Licenciatura/Grado/Doctorado	Universidad
Licenciatura Biología	UCM
Doctorado Ciencias	UAM

A.3. Indicadores generales de calidad de la producción científica (véanse instrucciones)

Tramos de investigación acreditados (sexenios): 7

Número de tesis doctorales dirigidas en los últimos 10 años: 7 (Doctorandos: Ignacio Amigo, 2013; Irene Llorente-Folch, 2013; Carlos B Rueda, 2014, Paula Martinez Valero, 2017; Paloma González Sanchez, 2017; Inés Juaristi Santos, 2019; Irene Perez Liébana, 2020)

Postdoctorales formados últimos 10 años: 4.

Citas totales: 5399; **Promedio** citas/año en periodo 2010-2020: 268

Indice h: 42

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

En los 80 el grupo de investigación que dirijo en el CBMSO estudió la degeneración neuronal que ocurre en el envejecimiento, los sistemas que regulan la homeostasis de calcio en sinaptosomas y mitocondrias, sus variaciones con la edad, y su participación en la neurotoxicidad del glutamato y la proteína beta-amiloide, en la enfermedad de Alzheimer. Gracias a la colaboración con Dr. Araceli del Arco, a mediados de los 90, nos centramos en la purificación de transportadores de calcio en mitocondrias, lo que llevó al descubrimiento de los transportadores mitocondriales dependientes de Ca (CaMCs), con dominios de activación por Ca²⁺ en el espacio intermembranas, lo que les hace independientes del uniportador de Ca²⁺. Nuestro grupo clonó Aralar1 y aralar2/citrin, los primeros CaMCs descubiertos, y gracias a la colaboración de F.Palmieri, (Bari, Italy) y T. Saheki (Kagoshima, Japan), se estableció que corresponden a isoformas del transportador mitocondrial de aspartato/glutamato, Aralar/AGC1 y ctrin/AGC2. También describimos los SCaMC (short CaMCs), que resultaron ser transportadores mitocondriales de ATP-Mg/Pi o ADP/Pi. En levadura, su único representante, sal1p, está implicado en transmitir a la mitocondria la señal de Ca²⁺ generada por glucosa, transportando adenin-nucleótidos a la mitocondria, facilitando el crecimiento celular. Los AGCs son componentes de la lanzadera de NADH malato-aspartato (MAS) y el estudio de ratones AGC1-KO reveló que son importantes para la respiración basal y estimulada de neuronas, para la formación de aspartato y N-acetilaspártato y mielinización cerebrales y para una parte importante del ciclo glutamato-glutamina como es la formación de glutamina cerebral, procesos que ocurren en oligodendrocitos, neuronas y astrocitos y requieren un trafico intercelular de metabolitos. El interés principal del grupo ha sido conocer el papel de los CaMCs en la transmisión de la señal de Ca²⁺ a la mitocondria en comparación con el mecanismo considerado prevalente, el mediado por el

uniportador de Ca^{2+} . Encontramos que la vía AGC1-MAS se activa a niveles de Ca^{2+} mas bajos que los SCaMCs o el uniportador de Ca^{2+} . Señales altas de Ca^{2+} estimulan SCaMC-1 en células tumorales, llenando su mitocondria de nucleótidos de adenina e impidiendo la apertura del poro de transición mitocondrial (mPTP), lo que les hace resistentes a la muerte celular. En neuronas, señales altas de Ca^{2+} se transmiten a la mitocondria via SCaMC-3, lo que le permite mantener los niveles de nucleotidos mitocondriales gracias al importe de ATP o ADP desde el citosol. Sin embargo, la vía AGC1-MAS transmite a la mitocondria señales de Ca^{2+} pequeñas y intermedias, aumentando el NADH y respiracion mitocondriales en condiciones en las que los SCaMCs no son operativos. De hecho, la falta de AGC1-MAS incapacita la respuesta respiratoria neuronal a esas señales, sugiriendo que esa vía puede ser la mayoritaria en la señalizacion a la mitocondria en situacion basal. En la actualidad, el grupo investiga el papel de CaMCs y el uniportador de Ca^{2+} en la regulación de la respiración cerebral basal y explora el potencial de SCaMC-1 y -3 en la protección neuronal en situaciones de sobrecarga de Ca^{2+} y en la proteccion frente a estímulos tóxicos en células tumorales. Dado que el raton AGC1-KO es buen modelo de la enfermedad humana causada por deficiencia en AGC1, se investiga la disfunción del ciclo glutamato-glutamina en el mismo y estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES

C.1. Publicaciones de los últimos 10 años

1. González-Moreno L, Santamaría-Cano A, Paradela A, --, Saheki T, Del Arco A, **Satrústegui J**, Contreras L.(2023) Exogenous aralar/slc25a12 can replace citrin/slc25a13 as malate aspartate shuttle component in liver. *Mol Genet Metab Rep.* 35:100967.
2. 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.
- 3 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^{2+} -Dependent Mechanism Boosting Glycolysis and OXPHOS by Activating Aralar-Malate-Aspartate Shuttle, upon Neuronal Stimulation. *J Neurosci.* 42:3879-3895.
4. Pérez-Liébana I, Casarejos MJ, Alcaide A, Herrada-Soler E, Llorente-Folch I, Contreras L, **Satrústegui J**, Pardo B. (2020) β OHB Protective Pathways in Aralar-KO Neurons and Brain: An Alternative to Ketogenic Diet. *J Neurosci.* 40(48):9293-9305.
5. Puertas-Frías G, Del Arco A, Pardo B, **Satrústegui J**, Contreras L.(2019) Mitochondrial movement in Aralar/Slc25a12/AGC1 deficient cortical neurons. *Neurochem Int.* 131:104541.
- 6 Juaristi I, Contreras L, González-Sánchez P, Pérez-Liébana I, González-Moreno L, Pardo B, Del Arco A, **Satrústegui J**. (2019) The Response to Stimulation in Neurons and Astrocytes. *Neurochem Res.*44(10):2385-2391.
- 7 González-Sánchez P, **Satrústegui J**, Palau F, Del Arco A. (2019) Calcium Deregulation and Mitochondrial Bioenergetics in GDAP1-Related CMT Disease. *Int J Mol Sci.* 18;20(2):403.
8. Juaristi I, Llorente-Folch I, **Satrústegui J**, Del Arco A. (2019) Extracellular ATP and glutamate drive pyruvate production and energy demand to regulate mitochondrial respiration in astrocytes. *Glia.* 67(4):759-774.
9. Calsina B, Currás-Freixes M, Buffet A, Pons T, Contreras L, --, **Satrústegui J**, Rodríguez-Antona C, Amar L, Cascón A, Dölker N, Gimenez-Roqueplo AP, Robledo M. (2018) Role of MDH2 pathogenic variant in pheochromocytoma and paraganglioma patients. *Genet Med.* 20(12):1652-1662. **17 citas**
10. González-Sánchez P, Del Arco A, Esteban JA, **Satrústegui J**. (2017) Store-Operated Calcium Entry Is Required for mGluR-Dependent Long Term Depression in Cortical Neurons. *Front Cell Neurosci.* 11:363.

11. 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.
12. Remacha L, Comino-Méndez I, Richter S, Contreras L, Currás-Freixes M, Pita G, Letón R, Galarreta A, Torres-Pérez R, Honrado E, Jiménez S, Maestre L, Moran S, Esteller M, **Satrústegui J**, Eisenhofer G, Robledo M, Cascón A. (2017) Targeted Exome Sequencing of Krebs Cycle Genes Reveals Candidate Cancer-Predisposing Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas. **Clin Cancer Res.** 23:6315-6324.
13. Juaristi I, García-Martín ML, Rodrigues TB, **Satrústegui J**, Llorente-Folch I, Pardo B. (2017) ARALAR/AGC1 deficiency, a neurodevelopmental disorder with severe impairment of neuronal mitochondrial respiration, does not produce a primary increase in brain lactate. **J Neurochem.** 142:132-139.
14. González-Sánchez P, Pla-Martín D, Martínez-Valero P, Rueda CB, Calpena E, Del Arco A, Palau F, **Satrústegui J**. (2017) CMT-linked loss-of-function mutations in GDAP1 impair store-operated Ca²⁺ entry-stimulated respiration. **Sci Rep.** 7:42993.
15. Contreras L, Ramirez L, Du J, Hurley JB, **Satrústegui J**, de la Villa P. (2016) Deficient glucose and glutamine metabolism in Aralar/AGC1/Slc25a12 knockout mice contributes to altered visual function. **Mol Vis.** 22:1198-1212.
16. Pérez-Cañamás A, Benvegnù S, Rueda CB, Rábano A, **Satrústegui J**, Ledesma MD. (2017) Sphingomyelin-induced inhibition of the plasma membrane calcium ATPase causes neurodegeneration in type A Niemann-Pick disease. **Mol Psychiatry.** 22:711-723.
17. Contreras L, Rial E, Cerdan S, **Satrustegui J**. (2017) Uncoupling Protein 2 (UCP2) Function in the Brain as Revealed by the Cerebral Metabolism of (1-13C)-Glucose. **Neurochem Res.** 42:108-114.
18. Llorente-Folch I, Rueda CB, Pérez-Liébana I, **Satrústegui J**, Pardo B. (2016) L-Lactate-Mediated Neuroprotection against Glutamate-Induced Excitotoxicity Requires ARALAR/AGC1. **J Neurosci.** 36:4443-56.
19. Rueda CB, Llorente-Folch I, Traba J, Amigo I, Gonzalez-Sanchez P, Contreras L, Juaristi I, Martínez-Valero P, Pardo B, Del Arco A, **Satrustegui J**. (2016) Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs). **Biochim Biophys Acta.** 1857:1158-1166. **32 citas**
20. Del Arco A, Contreras L, Pardo B, **Satrustegui J**. (2016) Calcium regulation of mitochondrial carriers. **Biochim Biophys Acta.** 1863:2413-21. **23 citas**
21. Du J, Rountree A, Cleghorn WM, Contreras L, Lindsay KJ, Sadilek M, Gu H, Djukovic D, Raftery D, **Satrústegui J**, Kanow M, Chan L, Tsang SH, Sweet IR, Hurley JB. (2016) Phototransduction Influences Metabolic Flux and Nucleotide Metabolism in Mouse Retina. **J Biol Chem.** 29:4698-710.
22. Llorente-Folch I, Rueda CB, Pardo B, Szabadkai G, Duchen MR, **Satrustegui J**. (2015) The regulation of neuronal mitochondrial metabolism by calcium. **J Physiol.** 593:3447-62.
23. Cascón A, Comino-Méndez I, Currás-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, --, Rodríguez-Antona C, **Satrústegui J**, Eisenhofer G, Urioste M, Robledo M. (2015) Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. **J Natl Cancer Inst.** 107(5) pii: djv053.
24. Rueda CB, Traba J, Amigo I, Llorente-Folch I, González-Sánchez P, Pardo B, Esteban JA, del Arco A, **Satrústegui J**. (2015) Mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier S_{Ca}MC-3/Slc25a23 counteracts PARP-1-dependent fall in mitochondrial ATP caused by excitotoxic insults in neurons. **J Neurosci.** 35:3566-81.

25. Llorente-Folch I, Rueda CB, Amigo I, del Arco A, Saheki T, Pardo B, **Satrústegui J** (2013) Calcium-regulation of mitochondrial respiration maintains ATP homeostasis and requires Aralar/AGC1-malate aspartate shuttle in intact cortical neurons. **J Neurosci** 33: 13957-71.
26. Rueda CB, Llorente-Folch I, Amigo I, Contreras L, González-Sánchez P, Martínez-Valero P, Juaristi I, Pardo B, del Arco A, **Satrústegui J**. (2014) Ca²⁺ regulation of mitochondrial function in neurons. **Biochim Biophys Acta**. 1837:1617-24.
27. Llorente-Folch I, Sahún I, Contreras L, Casarejos MJ, Grau JM, Saheki T, Mena MA, **Satrústegui J**, Dierssen M, Pardo B. (2013) AGC1-malate aspartate shuttle activity is critical for dopamine handling in the nigrostriatal pathway. **J Neurochem**. 124:347-62.
28. Amigo I, Traba J, González-Barroso MM, Rueda CB, Fernández M, Rial E, Sánchez A, **Satrústegui J**, Del Arco A. (2013) Glucagon regulation of oxidative phosphorylation requires an increase in matrix adenine nucleotide content through Ca²⁺ activation of the mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier S_{Ca}MC-3. **J Biol Chem**. 288(11):7791-802.

C.2. Proyectos

Desde mediados de los 80 y de forma ininterrumpida he sido IP de proyectos de Plan Nacional de I+D. Además he participado en distintas redes y proyectos internacionales. Se indican los últimos:

1. "Citric replacement with Aralar: dissecting Citrin-Aralar interactions" Citrin Foundation (Singapur) May 2020-May 2022. IP: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado.
2. "Gene therapy for Citrin deficiency. A proof of principle" Citrin Foundation (Singapur) 2018-2019. IP: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado.
3. "Deficiencia en AGC1 y señalización por calcio a la mitocondria: un nuevo modelo de la enfermedad para el estudio de mecanismos patogénicos y desarrollo de estrategias terapéuticas". IP J Satrustegui 2017-2019. Fundación Ramón Areces.
4. "Señalización por calcio a la mitocondria y regulación metabólica en neuronas y glía: implicaciones terapéuticas". IP J Satrustegui. CoIP B Pardo. SAF2014-56929-R. 2015-2017.
5. Translational Research, Experimental Medicine and Therapeutics on Charcot-Marie-Tooze Disease. I Coordinador Francesc Palau International Rare Disease Research Consortium (IRDIRC) TREAT-CMT. 2012-2016.
6. "La mitocondria y su implicación en la patología humana"- Programas de actividades de I+D entre grupos de Investigación de la Comunidad de Madrid en Biociencias. S2010/BMD-2402 MITOLAB.PI: J Satrustegui. Investigador Coordinador JM Cuezva. 2012-2015.
7. "Papel de Aralar, el transportador mitocondrial de aspartato-glutamato, y su regulación por calcio, en el metabolismo cerebral y en el tráfico metabólico intercelular in vivo". IP Jorgina Satrústegui. BFU2008-04084/BMC. 2009-2011.
8. "Functional genomics of pancreatic beta cells and of tissues involved in control of the endocrine pancreas for prevention and treatment of type 2 Diabetes". Integrated Project EuroDia. LSHM-CT-2006-518153. IP, J Satrustegui, Coordinator: S.Lenzen. EU (Framework VI) March 2006-March 2010.
9. "Funciones de los transportadores mitocondriales dependientes de calcio: los transportadores de aspartato-glutamato (AGC) y de ATP-Mg/Pi (S_{Ca}MC)". IP. Jorgina Satrústegui. DGEYIC BFU2005-C02-01. 2006-2008.
10. "Análisis proteómico, transcriptómico, proteómico y funcional de la mitocondria y su incidencia en patología humana". Programas de actividades de I+D entre grupos de Investigación de la Comunidad de Madrid en Biociencias. S-GEN-0269-2006 MITOLAB-CM. IP Jorgina Satrústegui. Investigador Coordinador J Satrústegui. 2007-2010.
11. "Función de S_{Ca}MC3, S_{Ca}MC1 y Aralar/AGC1 en señalización por Ca²⁺ a mitocondrias, en muerte celular dependiente de Ca²⁺ y en niveles y tráfico de aspartato y NAA cerebrales". IP Jorgina Satrústegui BFU2011-30456-C02-01. 2012-2014.

C.3. Contratos

Unidad- 743 del CIBER-Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad. (desde 2006-). "Transportadores mitocondriales regulados por calcio y su implicación en patología mitocondrial." IP: J Satrústegui.

Miembro de Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, desde 2013.

Citrin Foundation Singapore. Understanding Citrin deficiency. IP J Satrústegui 2nd contract 2020-2022.

C.4. Patentes

C.5 Conferencias invitadas (selección de entre los últimos años):

"Calcium-regulated mitochondrial carriers and mitochondrial function in neurons". **Gordon Research Conference on Calcium Signaling**. Barga (Tuscany) Italy, 21 June 2017.

"Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs)". **19th European Bioenergetics Conference (EBEC 2016)**. Riva del Garda. Italy July 2-7 2016.

"Ca²⁺ regulation of mitochondrial respiration in intact neurons: calcium uniporter and malate aspartate shuttle". International Bordeaux Neurocampus BRAIN Meeting, **MitoBrain**. Bordeaux, Francia 1-3 **October 2014**.

"Ca²⁺ regulation of mitochondrial respiration in intact neurons". **18th European Bioenergetics Conference, EBEC2014**. Lisbon- Portugal. July 12-17, 2014.

"Calcium regulation of mitochondrial respiration in intact neurons:calcium uniporter and malate-aspartate shuttle" **11th International Conference on Brain Energy Metabolism**. Helsingør Denmark. May 12-15, 2014.

"Calcium signalling to neuronal mitochondria through Ca-dependent mitochondrial carriers" Mitochondrial Physiology and Medicine. **65th Annual Meeting and Symposium Society of General Physiologists** Marine Biological Laboratory Woods Hole, MA September 7-11, 2011

"Calcium signaling in neuronal mitochondria: role of the Ca²⁺-dependent aspartate-glutamate carrier, aralar" **International Conference on Brain Energy Metabolism** Budapest (Hungría) 7-11 July 2010.

"Role of Calcium signaling in neuronal mitochondria" Invited Talk. **GORDON RESEARCH CONFERENCE Brain Energy Metabolism and Blood Flow**. Proctor Academy, Andover, New Hampshire, USA August 17-22, 2008

Role of the Ca²⁺-binding mitochondrial transporter of aspartate-glutamate aralar. Lessons from knockout mice. **14th Congress of Ca²⁺ Binding Proteins and Ca²⁺ function in health and disease**. La Palma (Canary Islands, Spain), 16-21 October 2007

C.6 Otros méritos

Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurociencias desde Septiembre 1999- Septiembre 2004.

Review Editor para Frontiers in Neuroenergetics (desde 2009).

Miembro del Editorial Board de Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (2010-2017).

Miembro del Comité Científico de Citrin Foundation (Singapore)