

ÁREA: NEUROCIENCIAS
GRUPO: SEÑALIZACIÓN MITOCONDRIAL DEL CALCIO

I REUNIÓN ANUAL DE ÁREAS Y GRUPOS DEL IIS-FJD
26 de Marzo del 2019

 **UAM** Universidad Autónoma
de Madrid

 Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz
Grupo  Quirónsalud

**IIS**
FJD
INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN
S A N I T A R I A
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

ÁREA: NEUROCIENCIAS

↳ GRUPO: SEÑALIZACIÓN MITOCONDRIAL DEL CALCIO

COMPOSICIÓN DEL GRUPO

Responsable: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado (Catedrática emérito de la UAM)

Beatriz Pardo Merino (Prof. Contratado Doctor UAM)

Araceli del Arco Martínez (Prof. Titular de Universidad UCLM)

Laura Contreras Balsa (Prof. Ayudante Doctor UAM)

Paloma González Sánchez (Contratado Postdoctoral CAM)

Inés Juaristi Santos (Becaria predoctoral Gobierno vasco)

Irene Pérez Liébana (Becaria predoctoral UAM)

Bárbara Sesé Cobos (Técnico CSIC)

Isabel Manso Gavilán (Técnico proyecto)

ÁREA: NEUROCIENCIAS

↳ GRUPO: SEÑALIZACIÓN MITOCONDRIAL DEL CALCIO

OBJETIVOS

1. Estudiar la regulación por calcio de la respiración mitocondrial en neuronas y glía.
2. Estudiar la cooperación metabólica entre neuronas y glía: ciclo glutamato/glutamina, lanzadera del lactato.
3. Estudiar la funcionalidad de los transportadores mitocondriales dependientes de calcio, CaMCs, de aspartato/glutamato (AGCs) y ATP-Mg/Pi (SCaMCs) en relación con la homeostasis de Ca^{2+} y ATP.
4. Identificar los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades causadas por mutaciones en los CaMCs y otras proteínas involucradas en la homeostasis del calcio en neuronas.
5. Desarrollar abordajes terapéuticos para estas enfermedades (dieta cetogénica, otros).

ÁREA: NEUROCIENCIAS

↳ GRUPO: SEÑALIZACIÓN MITOCONDRIAL DEL CALCIO

Proyectos

Líneas de investigación

1. Regulación por calcio de la respiración mitocondrial en neuronas y glía.
2. Cooperación metabólica entre neuronas y glía.
3. Funcionalidad de los CaMCs, AGCs y transportadores de ATP-Mg/Pi y su relación con la homeostasis de Ca^{2+} y ATP.
4. Fisiopatología de las enfermedades asociadas a los transportadores mitocondriales dependientes de calcio
5. Desarrollo de nuevas terapias: aproximaciones metabólicas, farmacológicas y génicas



1. Fundación Ramón Areces (2017-19)

“Deficiencia en AGCI y señalización por calcio a la mitocondria: un nuevo modelo de la enfermedad para el estudio de mecanismos patogénicos y desarrollo de estrategias terapéuticas”

2. MINECO SAF2017-82560-R (2018-20)

“Transportadores mitocondriales regulados por calcio: Papel de Aralar/AGCI en regulación metabólica y tráfico intercelular en cerebro y papel de SCaMCI en el metabolismo tumoral”

3. Citrin Foundation (2018-19)

“Gene therapy for Citrin deficiency. A proof of principle”

4. Ciberer ACCI (2018-19) (Coordinado con F. Palau y JM Cuezva)

“Cribado farmacológico y ensayos preclínicos de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth debida a mutaciones en *GDAP1*”

ÁREA: NEUROCIENCIAS

↳ GRUPO: SEÑALIZACIÓN MITOCONDRIAL DEL CALCIO

RESULTADOS OBTENIDOS:

Publicaciones:

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.

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.

Llorente-Folch I, Rueda CB, Pérez-Liébaná I, Satrústegui J, Pardo B. (2016) L-Lactate-Mediated Neuroprotection against Glutamate-Induced Excitotoxicity Requires ARALAR/AGC1. **J Neurosci.** 36:4443-4456.

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.

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.** 20 pii: E403.

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.

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.

ÁREA: NEUROCIENCIAS

↳ GRUPO: SEÑALIZACIÓN MITOCONDRIAL DEL CALCIO

RESULTADOS OBTENIDOS:

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.** 20:1652-1662.

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.

Pérez-Cañamas 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.

Logros;

Identificación de mutaciones en el transportador de ATP-Mg/Pi **SLC25A24** como causantes de una nueva progeria

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.

ÁREA: NEUROCIENCIAS

↳ GRUPO: SEÑALIZACIÓN MITOCONDRIAL DEL CALCIO

PERSPECTIVAS FUTURAS

1. Interacción de los sistemas que controlan la regulación por calcio de la mitocondria: MCU/mitDHs versus AGCI/MAS en respuestas a cargas de trabajo.
2. Mecanismo de control de la respiración basal en neuronas por calcio del retículo.
3. Papel de AGCI en el tráfico transcelular de aspartato y en mielinización utilizando un nuevo modelo de ratón condicional para AGCI específico de neuronas y oligodendrocitos.
4. Seguimiento y valuación de terapias y diseño de nuevos abordajes.
5. Explorar las funciones fisiológicas en las que participan los transportadores de ATP-Mg/Pi (SLC25A24, A23) y el mecanismo patológico subyacente en el síndrome de Fontaine.