

Resumen tesis:

El alcohol es un compuesto neurotóxico y su abuso puede causar daño cerebral y neurodegeneración. Sin embargo, los procesos neuropatológicos que producen estos efectos no se conocen con exactitud. Nuestro grupo demostró por primera vez que el etanol induce gliosis, neuroinflamación, daño cerebral y neurodegeneración mediante la activación del sistema inmune innato en cerebro a través de los receptores TLR4 de las células gliales. Además, evidencias recientes apuntan a que el alcohol altera los procesos de degradación de proteínas en patologías como la hepatopatía alcohólica, pero se desconoce si estos procesos proteolíticos también participan en el daño cerebral inducido por el consumo de alcohol. Mediante esta tesis, pretendemos evaluar la relación de los dos principales complejos proteolíticos, el sistema ubiquitina-proteasoma y la vía de la autofagia, con el daño producido por el alcohol en el cerebro, así como la implicación de los receptores TLR4 en este proceso. Para ello, usaremos ratones WT y TLR4^{-/-} tratados crónicamente con etanol en agua durante 5 meses y los compararemos con los respectivos controles mediante técnicas como el western blot, PCR cuantitativa, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica o citometría. Del mismo modo, trabajaremos también con cultivos primarios de células gliales para evaluar el efecto del alcohol en dosis agudas *in vitro*. Nuestra hipótesis de partida es que al activar la señalización por TLR4, el etanol causa inflamación en el cerebro, estrés oxidativo y acumulación de proteínas por disfunción de los sistemas proteolíticos. Esta acumulación de agregados proteicos podría a su vez estimular la activación de los receptores TLR4, amplificando los efectos del etanol en la producción de daño cerebral y neurodegeneración.