

Resumen en valenciano

L'alcohol és un compost neurotòxic i el seu abús pot causar dany cerebral i neurodegeneració. No obstant això, els processos neuropatològics que produeixen aquests efectes no es coneixen amb exactitud. El nostre grup va demostrar per primera vegada que l'etanol induïx gliosi, neuroinflamació, dany cerebral i neurodegeneració mitjançant l'activació del sistema immunitari innat en cervell a través dels receptors TLR4 de les cèl·lules gials. A més, evidències recents apunten que l'alcohol altera els processos de degradació de proteïnes en patologies com l'hepatopatia alcohòlica, però es desconeix si aquests processos proteolítics també participen en el dany cerebral induït pel consum d'alcohol. Mitjançant aquesta tesi, pretenem avaluar la relació dels dos principals complexos proteolítics, el sistema ubiquitina-proteasoma i la via de l'autofàgia, amb el dany produït per l'alcohol en el cervell, així com la implicació dels receptors TLR4 en aquest procés. Per a això, farem servir ratolins WT i TLR4^{-/-} tractats crònicament amb etanol diluït en aigua durant 5 mesos i els compararem amb els respectius controls mitjançant tècniques com el western blot, PCR quantitativa, immunofluorescència, immunohistoquímica o citometria. De la mateixa manera, treballarem també amb cultius primaris de cèl·lules gials per avaluar l'efecte de l'alcohol en dosis agudes *in vitro*. La nostra hipòtesi de partida és que l'activació de la senyalització del receptor TLR4 per l'etanol causa inflamació al cervell, estrès oxidatiu i acumulació de proteïnes per disfunció dels sistemes proteolítics. Aquesta acumulació d'agregats proteics podria al seu torn estimular l'activació dels receptors TLR4, amplificant els efectes de l'etanol en la producció de dany cerebral i neurodegeneració.