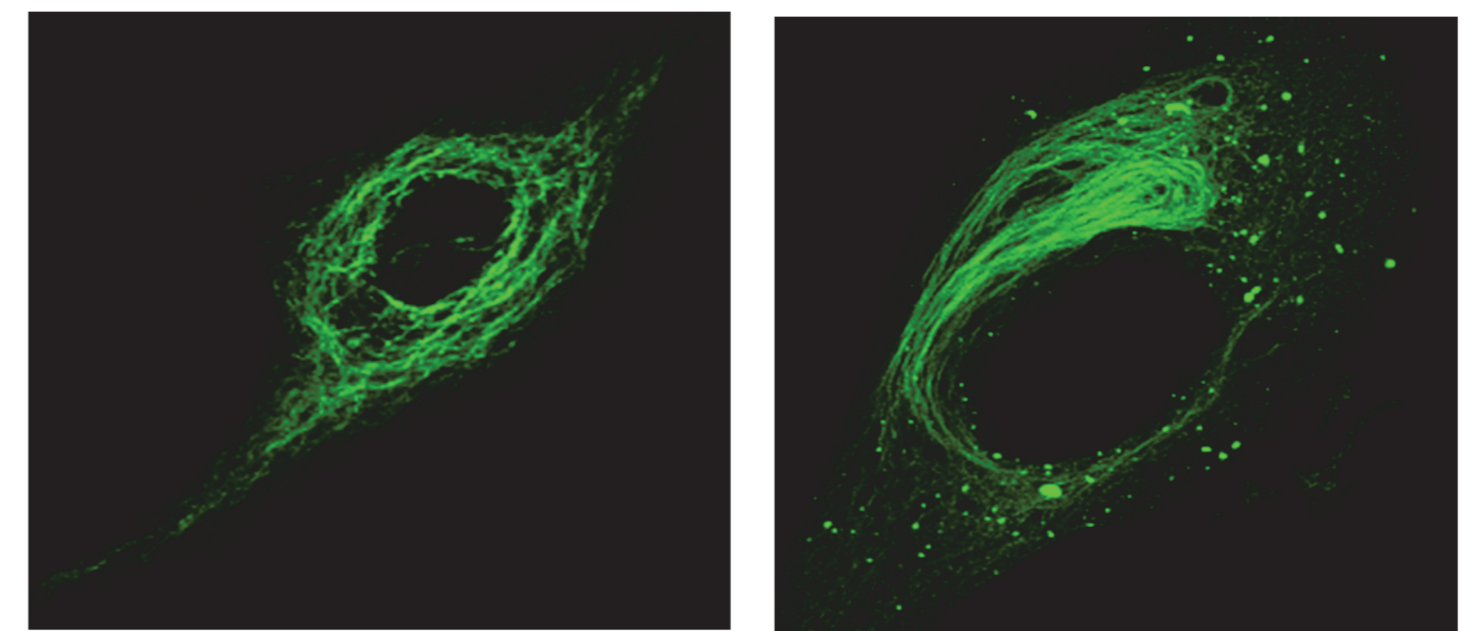


La enfermedad de Alexander (AxD) es una enfermedad leucodistrófica en la que se da una degeneración progresiva de la sustancia blanca del cerebro, acompañada de alteraciones mentales y físicas, y que pueden resultar letal para los pacientes.

La enfermedad de Alexander está causada principalmente por mutaciones puntuales en el gen GFAP (en torno al 90%), que da lugar a una proteína llamada **proteína ácida glial fibrilar (GFAP)**, que se encuentra en el citoesqueleto de los astrocitos.

GFAP mutante afecta a las funciones de los astrocitos, conduciendo al deterioro y muerte neuronal por mecanismos que aún no se conocen.



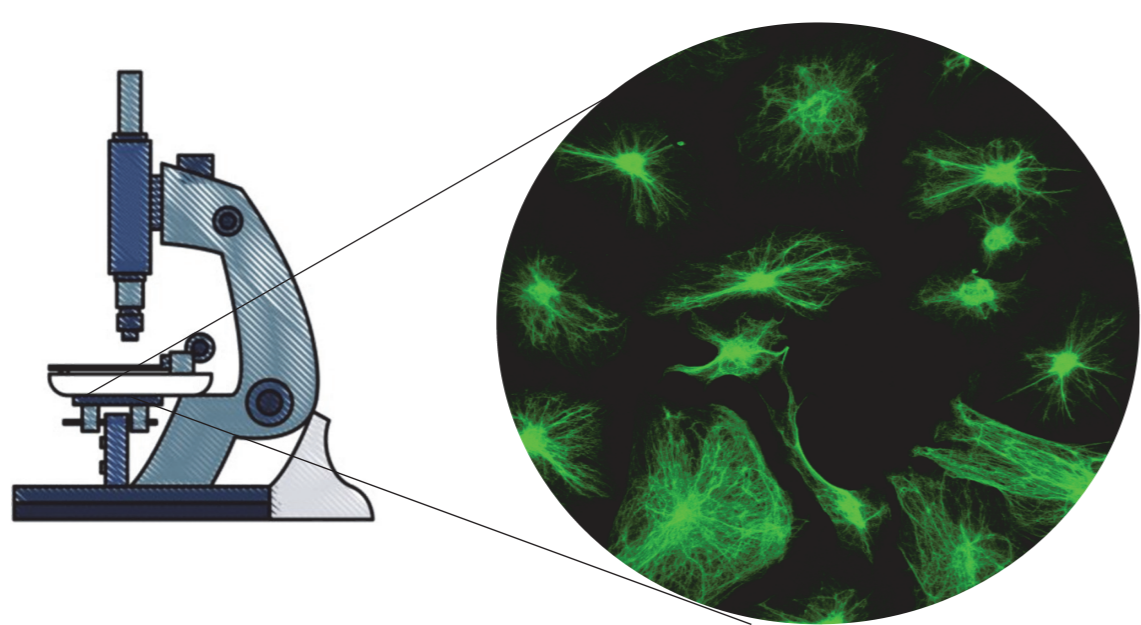
Astrocyto sano (A) y mutante GFAP (B)
Imagen de: Viedma-Poyatos et al. (2022)

GFAP es susceptible a oxidación. Los mutantes de GFAP podrían ser más susceptibles a la oxidación y, por tanto, no cumplir correctamente sus funciones.

Nuestro proyecto:

**Desde mutaciones de GFAP en astrocitos hasta la neurodegeneración:
Explorando una vía de oxidación de lípidos y proteínas**

Microscopía de fluorescencia

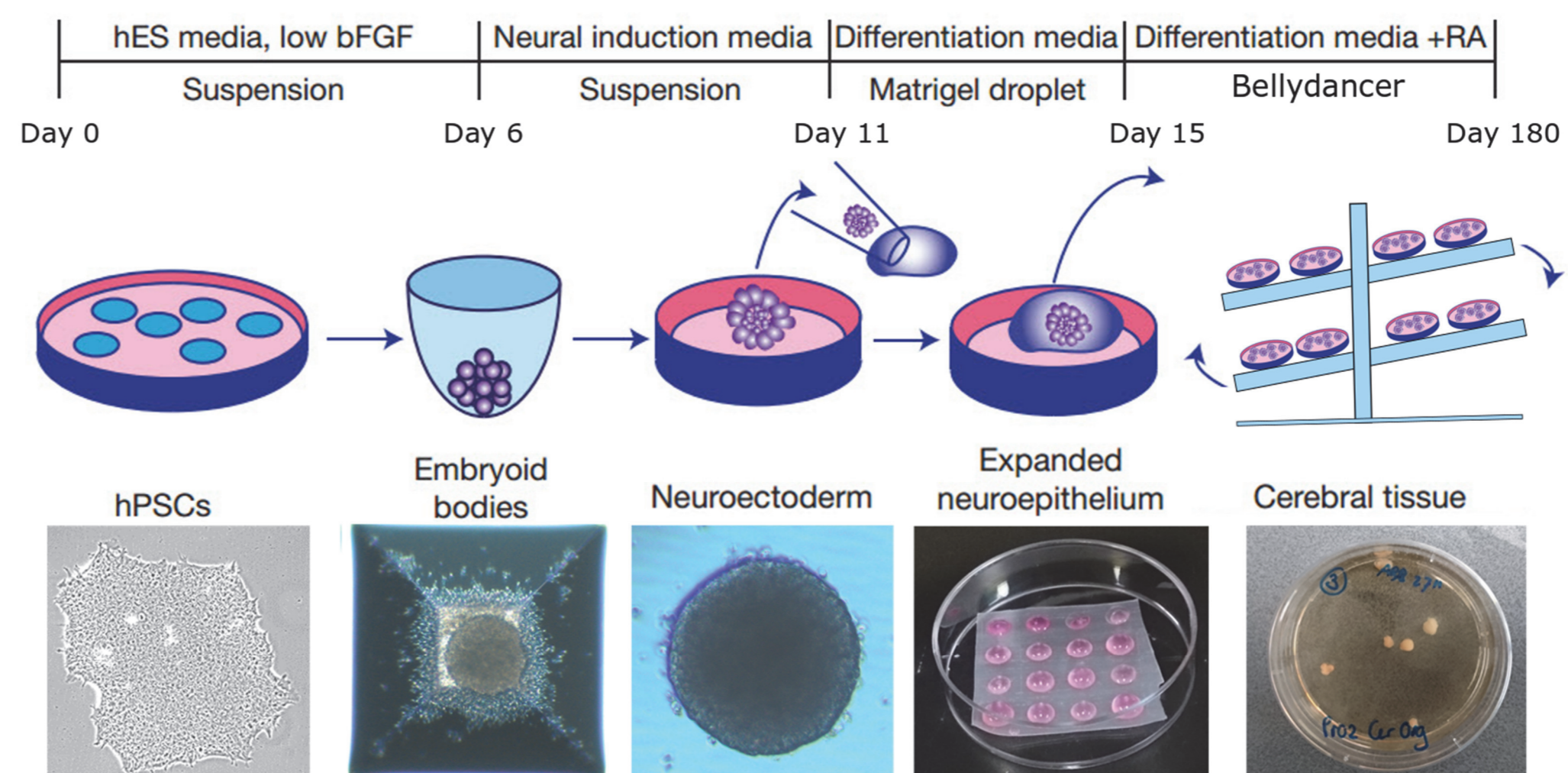
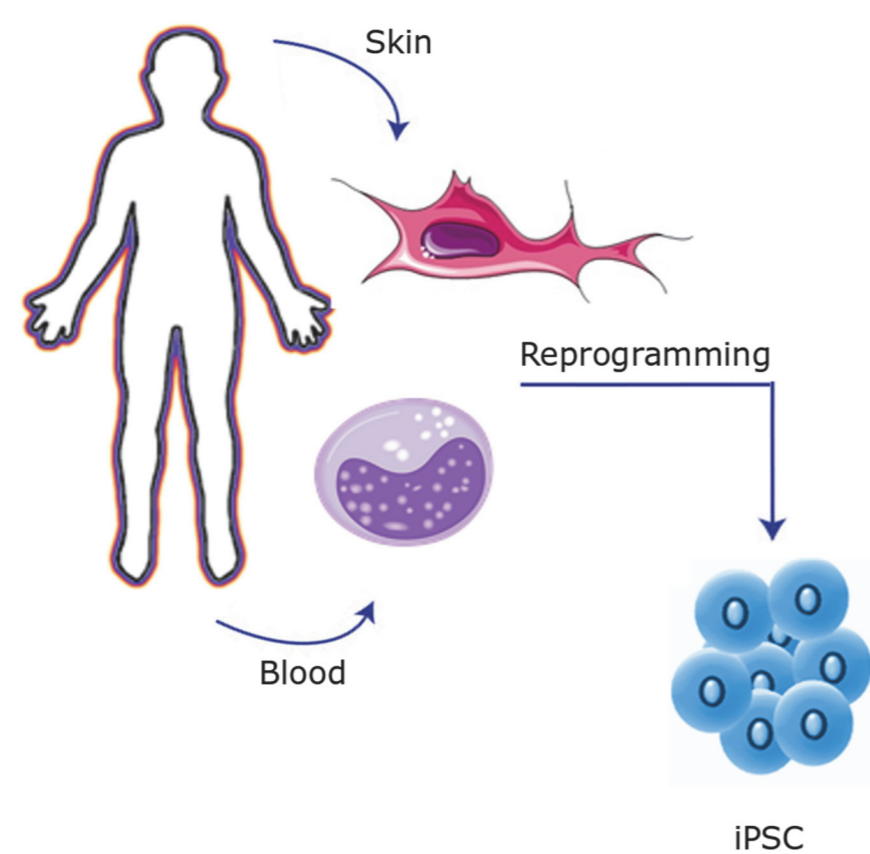


La microscopía de fluorescencia se basa en la detección de proteínas con anticuerpos.

Dichos anticuerpos están unidos a unas moléculas que al recibir luz de un laser emiten luz que nosotros podemos ver con un microscopio de fluorescencia

Algunas técnicas empleadas en este proyecto son :

Cultivo de organoides



Esquema de una presentación de Prof. Elly Hol
Adaptado de:
Lancaster et al. (2013)
Ormel et al. (2018)

El objetivo del consorcio es evaluar el estado redox y la respuesta al estrés de los astrocitos que expresan GFAP de manera normal o mutantes AxD.

Se explorarán los niveles de lípidos oxidados y las modificaciones oxidativas de proteínas (especialmente GFAP), utilizando como modelos experimentales:

- astrocitos primarios
- células madre pluripotentes inducidas (iPSC) diferenciadas a astrocitos y neuronas

Evaluaremos la comunicación intercelular en modelos celulares de co-cultivo y organoides cerebrales.

Por último, el proyecto tiene como objetivo generar un modelo celular inducible de AxD para estudiar eventos tempranos causados por la expresión de estos mutantes de GFAP.

