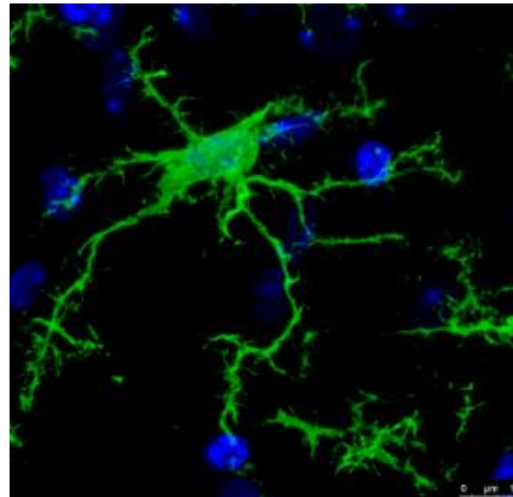


Establecimiento y validación de un modelo de microglía humana

Programa de doctorado en Ciencias biomédicas y Salud pública

Autora: Belén Moreno Jiménez

Directora: Eva María Cano López

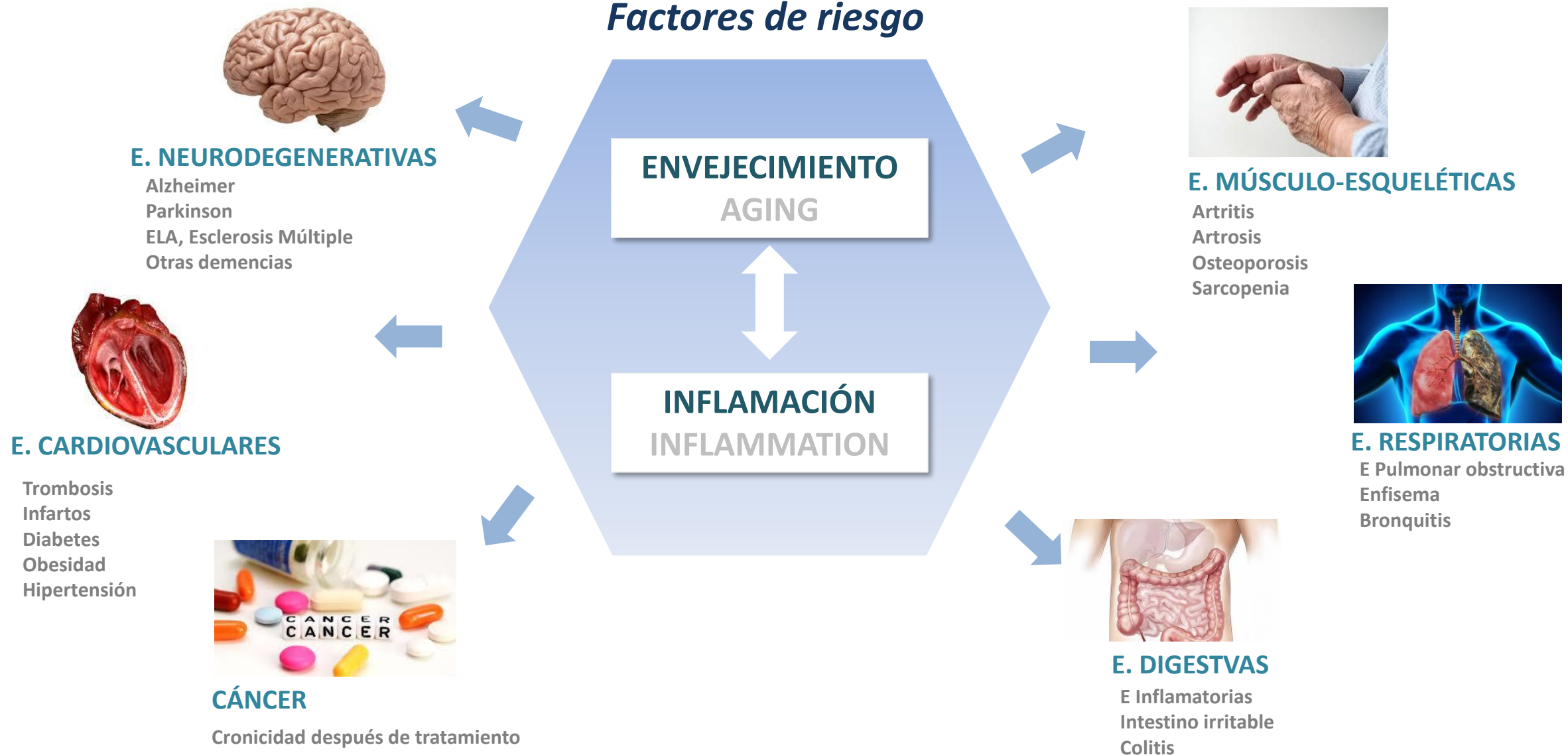


**Laboratorio Neuroinflamación
UFIEC
Instituto de Salud Carlos III
Majadahonda**

26 Octubre 2021

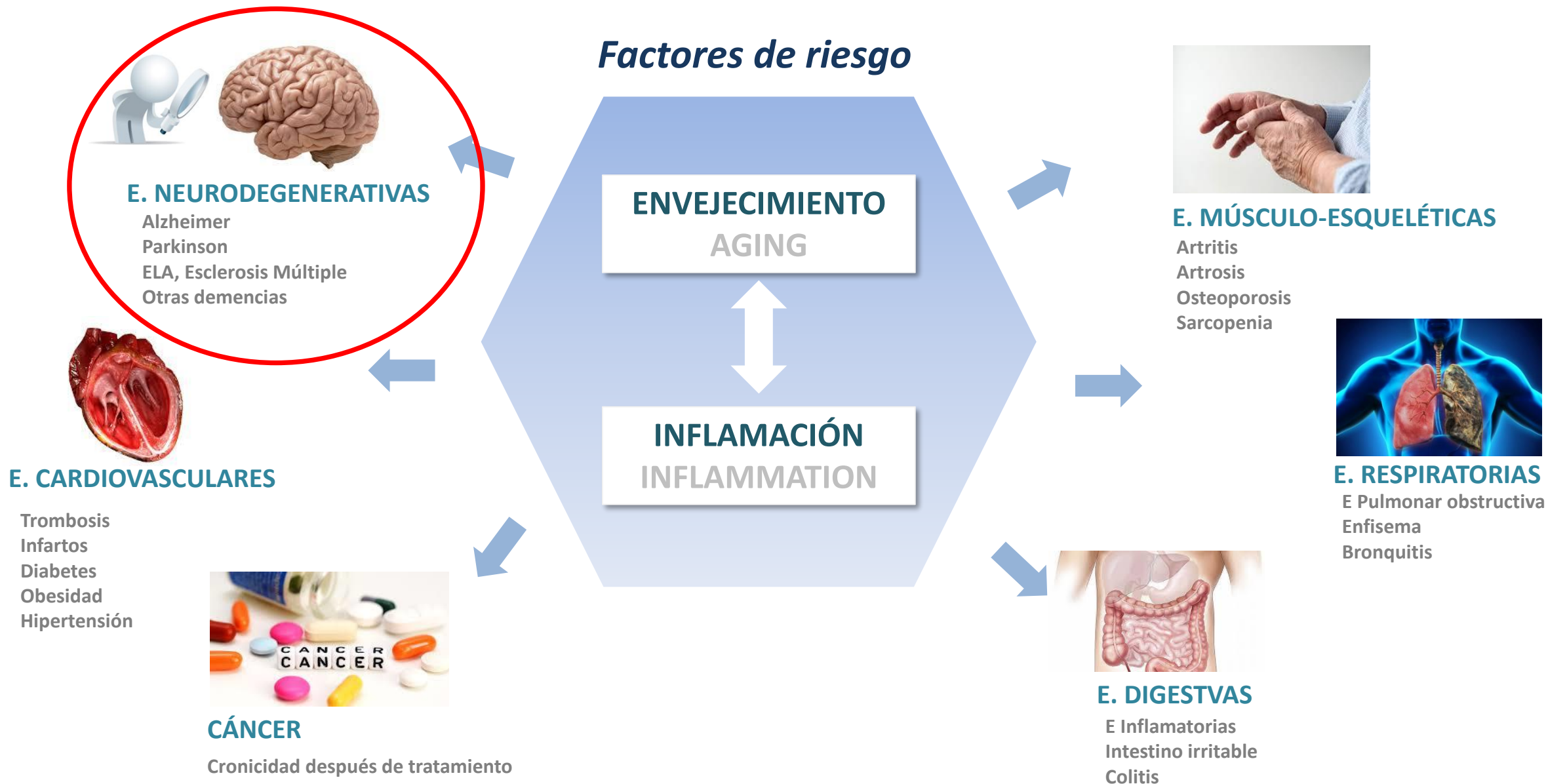
Enfermedades Crónicas

Factores de riesgo



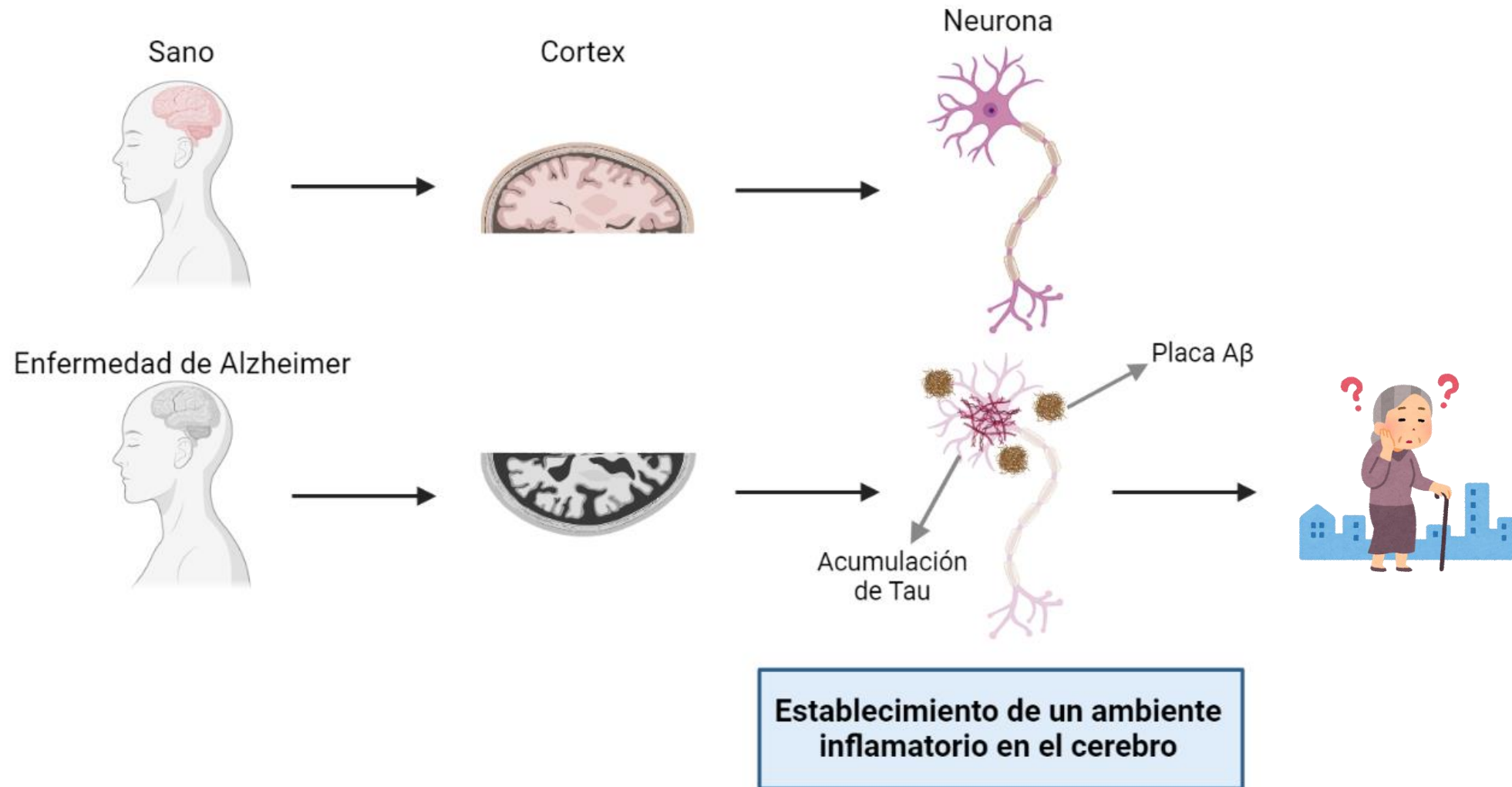
Enfermedades Crónicas

Factores de riesgo



Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad neurodegenerativa más frecuente y principal causa de demencia en la población

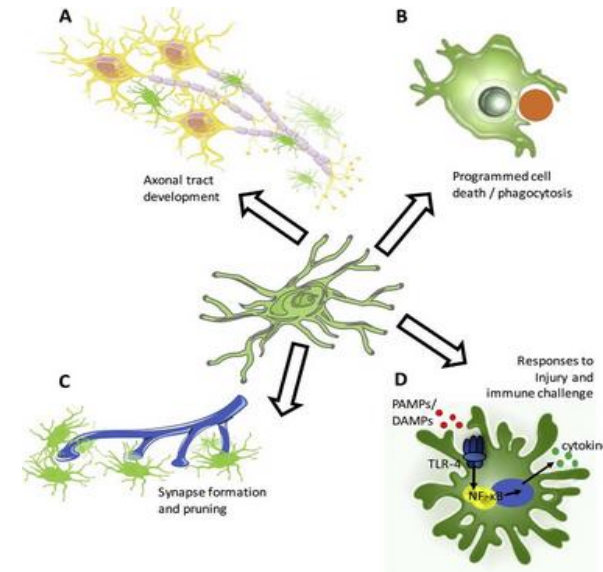


Neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta inflamatoria dentro del SNC frente a distintos daños

- **Astrocitos**
- **Microglía**

Células inmunes residentes en el SNC
Homeostasis



(Sominsky et al. 2017)

Familiar (<1% de los casos)

- Aparición temprana (30-60 años)
- Mutaciones en APP y PSEN1/2

Hay dos formas de
enfermedad de Alzheimer

Inicio tardío

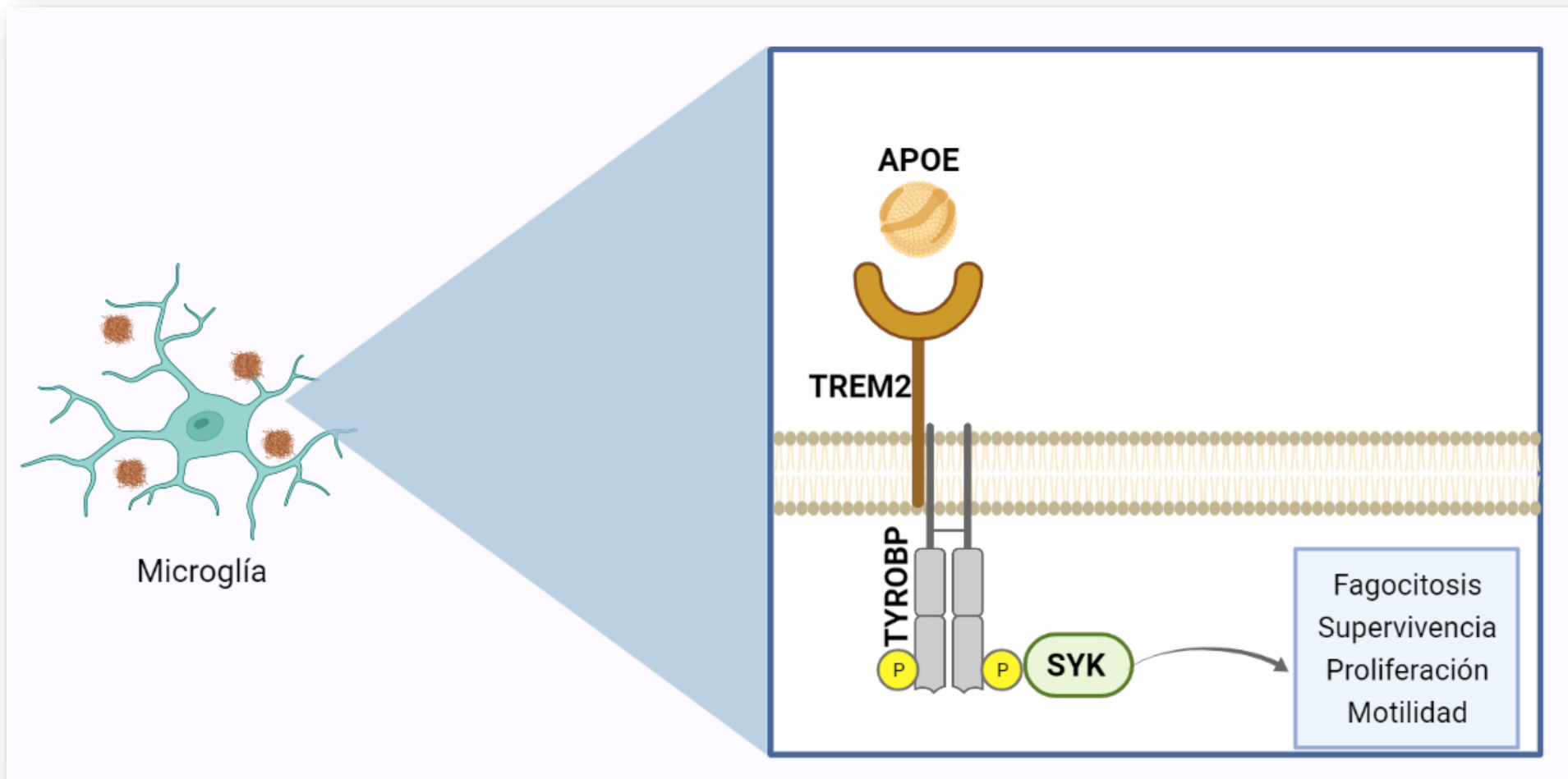
- Aparición tardía (>65 años)
- 50% de los casos mutaciones en genes relacionados con la inmunidad innata y la función de la microglía

ApoE

ApoE es una apolipoproteína cuya función es el transporte y metabolismo de lípidos

Tres isoformas con distintas predisposiciones a desarrollar la enfermedad de Alzheimer: ApoE2<ApoE3<ApoE4

ApoE4 mayor factor de riesgo conocido

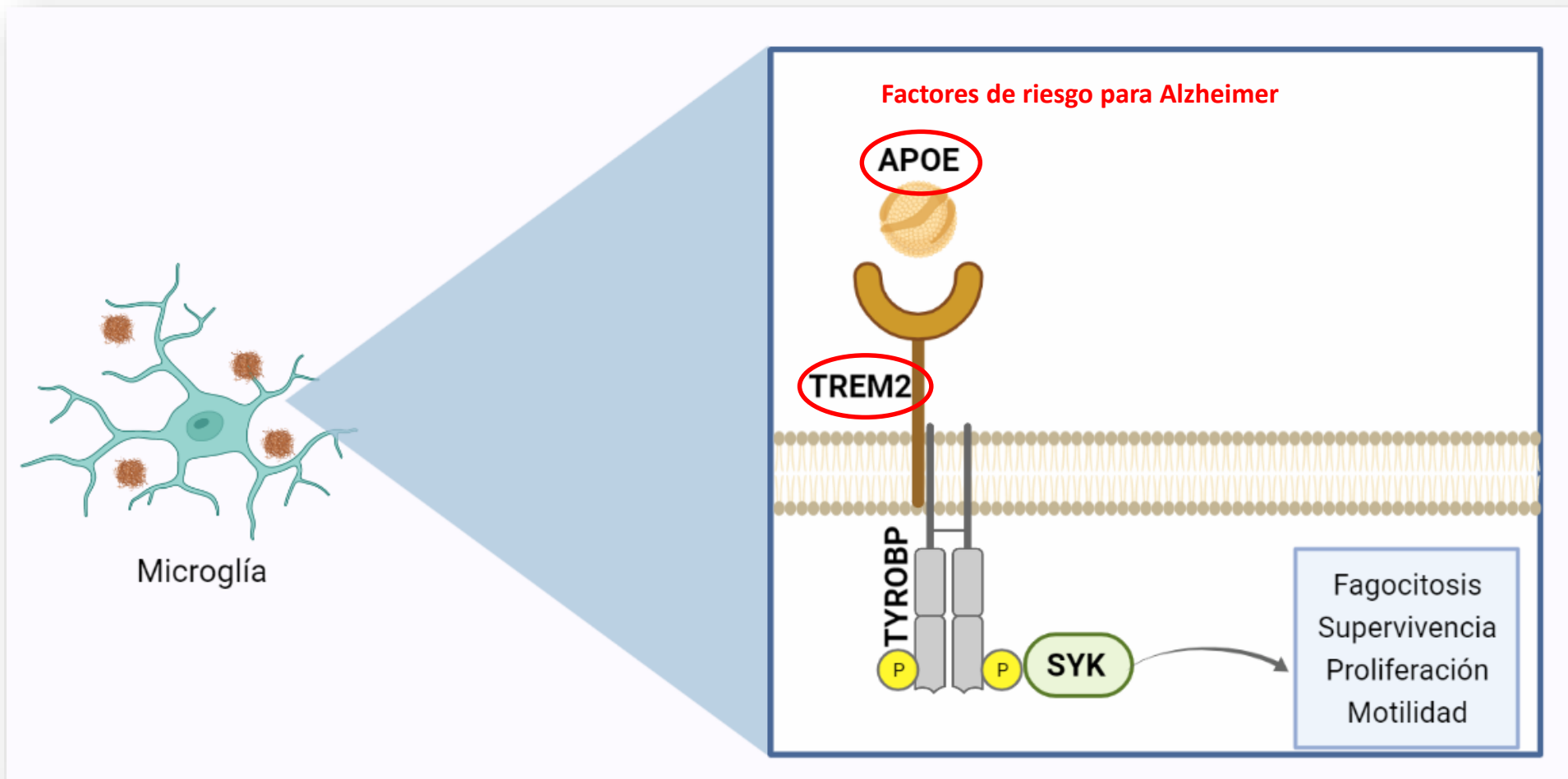


ApoE

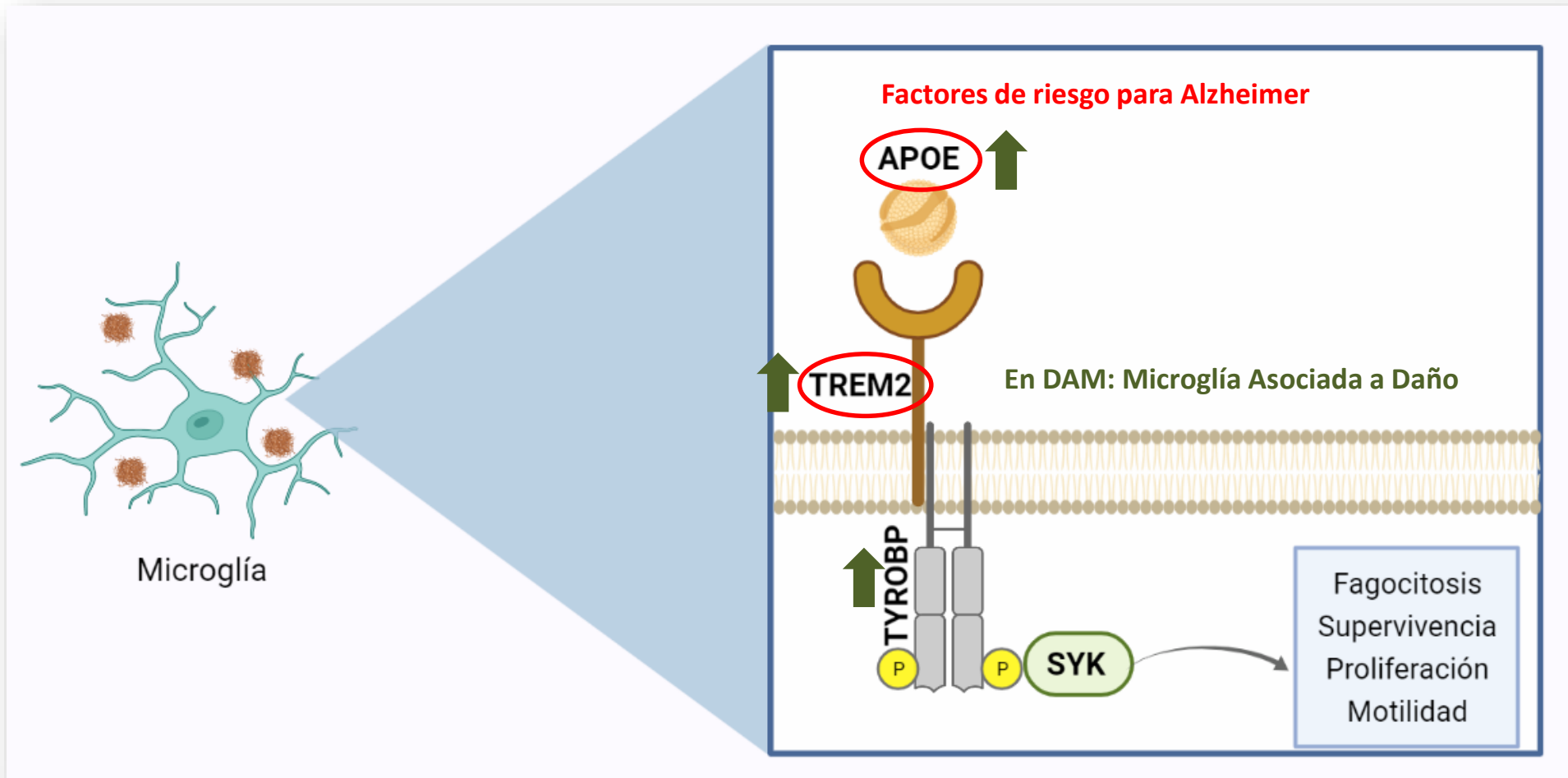
ApoE es una apolipoproteína cuya función es el transporte y metabolismo de lípidos

Tres isoformas con distintas predisposiciones a desarrollar la enfermedad de Alzheimer: ApoE2<ApoE3<ApoE4

ApoE4 mayor factor de riesgo conocido



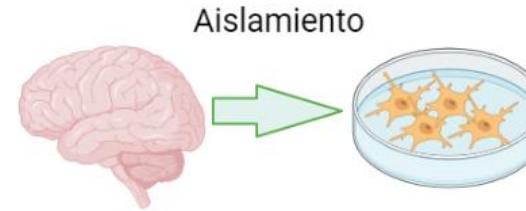
Objetivo principal: Estudiar y diseccionar las vías de señalización y actividad transcripcional provocada por los distintos alelos de APOE y estudiar su papel como moléculas señalizadoras en células de microglía.



Modelos de microglía

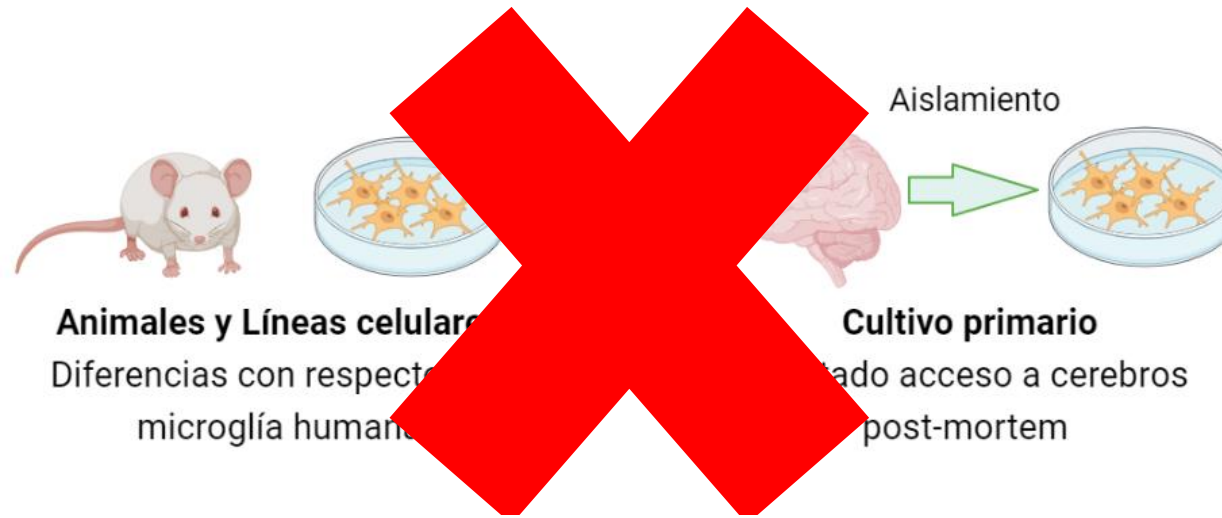


Animales y Líneas celulares
Diferencias con respecto a la
microglía humana

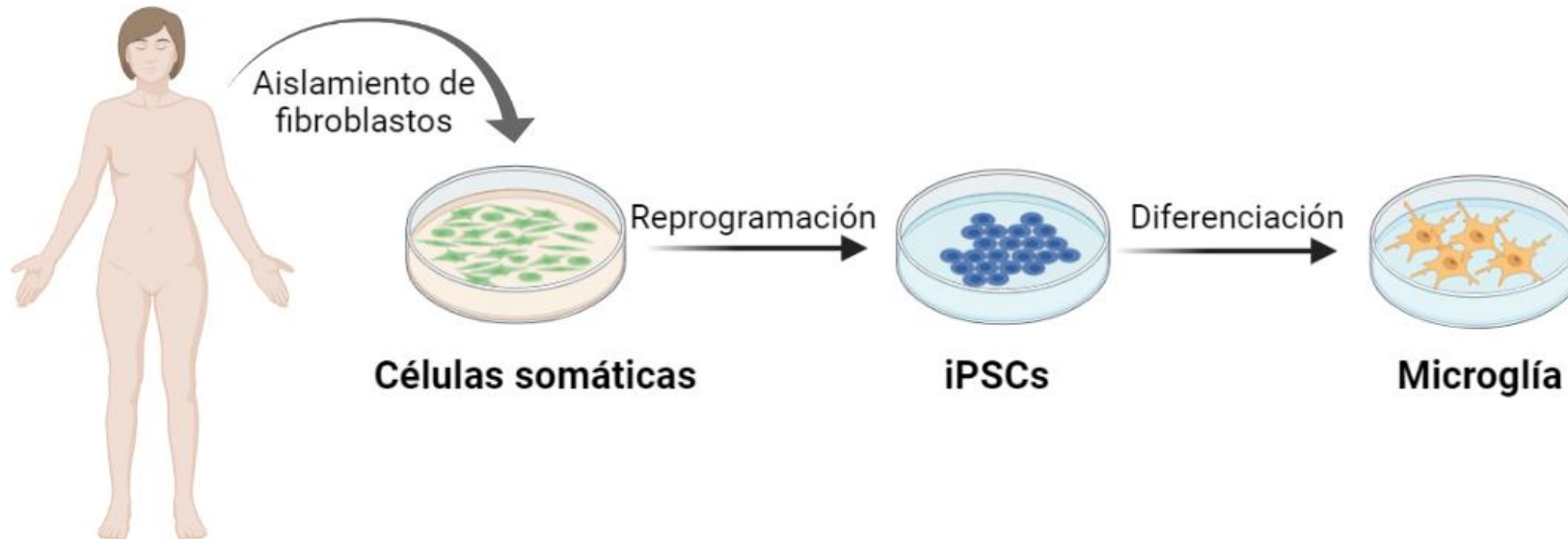


Cultivo primario
Limitado acceso a cerebros
post-mortem

Modelos de microglía



hiPSCs



- ✓ Poco invasivo
- ✓ Se puede obtener cualquier tipo celular
- ✓ Distintos backgrounds genéticos que permiten modelar distintas enfermedades

Estudiar y diseccionar las vías de señalización y actividad transcripcional provocada por los distintos alelos de APOE y estudiar su papel como moléculas señalizadoras en células de microglía.

1

- Generación de microglía humana a partir de iPSCs de pacientes con Alzheimer con los alelos APOE3 y APOE4 y estudiar sus diferencias.

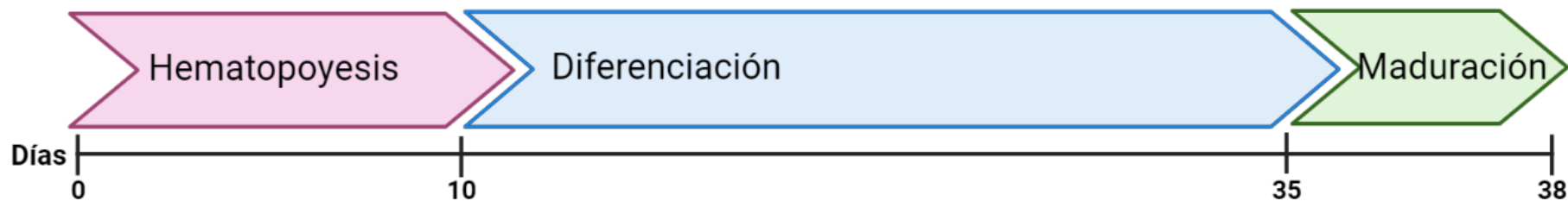
2

- Caracterización funcional y fenotípica de microglía KO APOE como control e isoformas de APOE estimuladas.

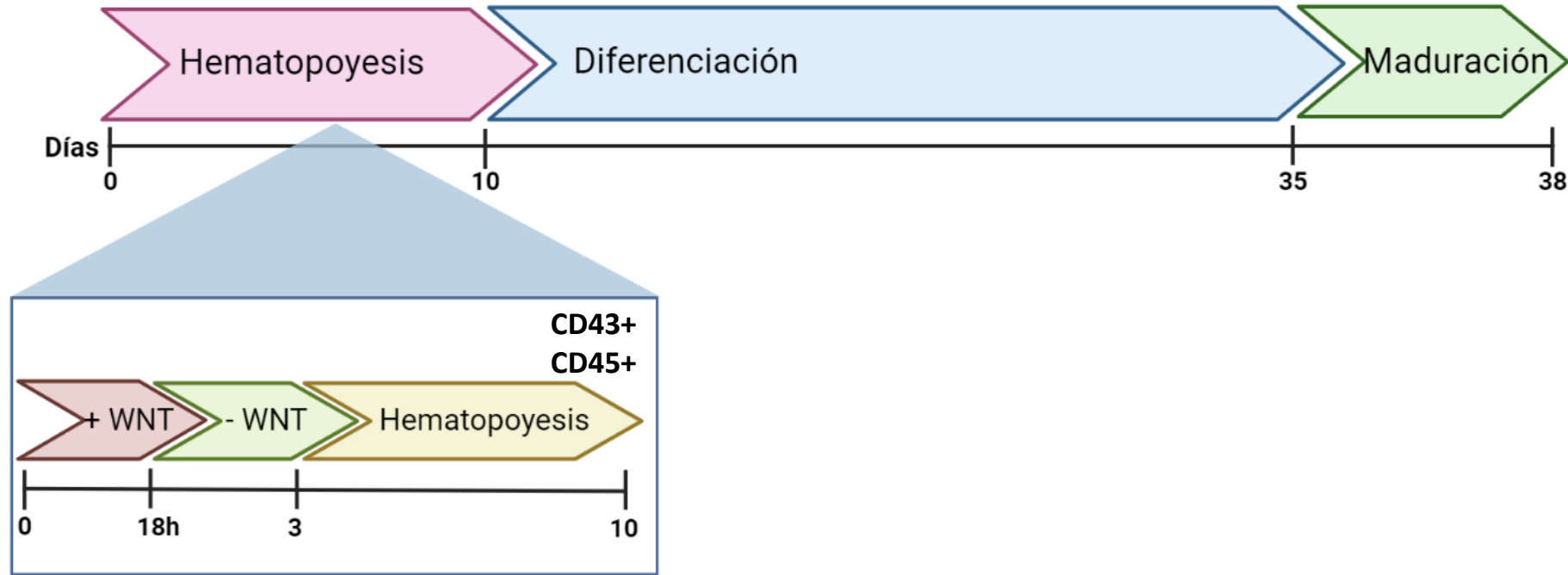
3

- Caracterización de las vías de señalización activadas por APOE3 y APOE4.

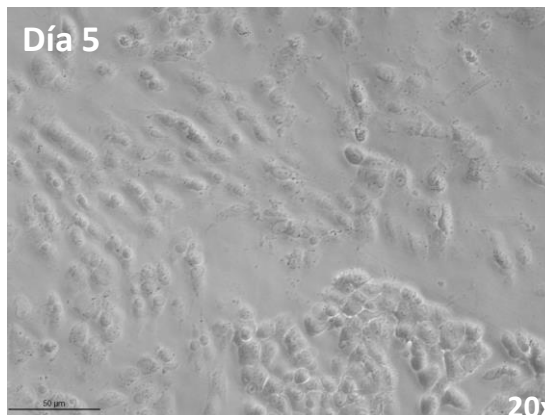
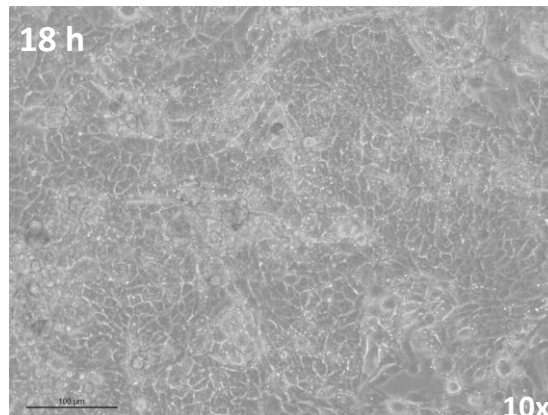
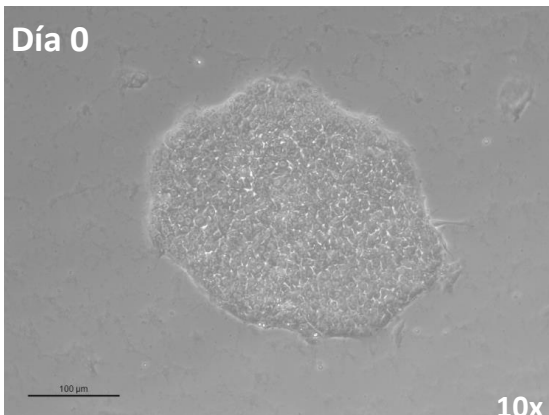
1) Generación de Microglía humana



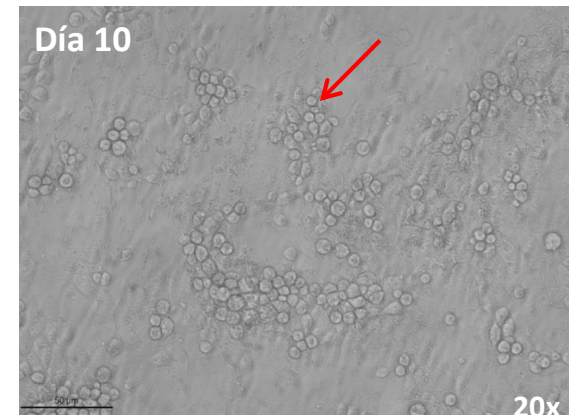
1) Generación de Microglía humana



Células pluripotentes

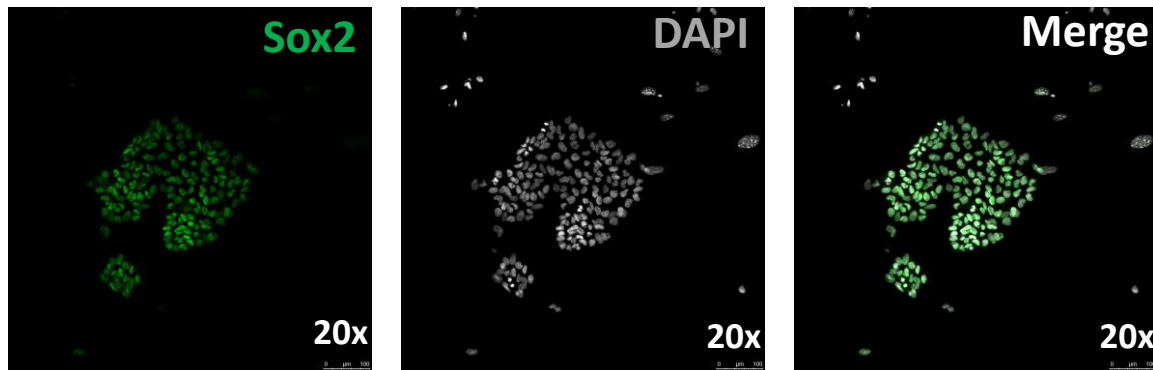


Progenitores hematopoyéticos

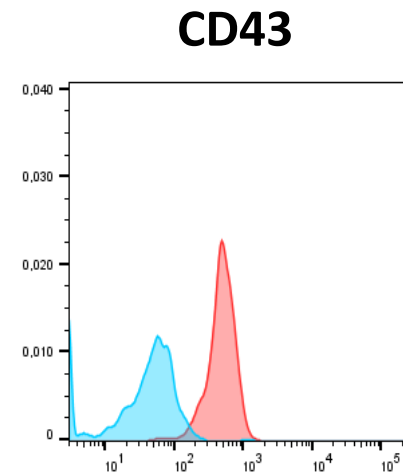
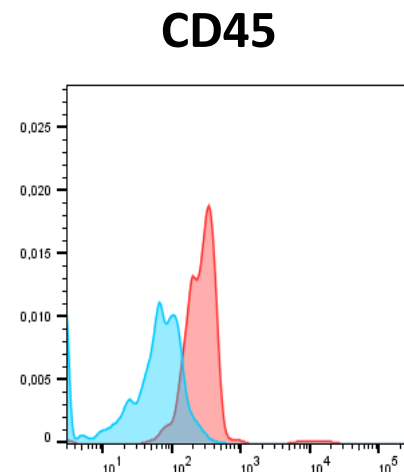


1) Generación de Microglía humana

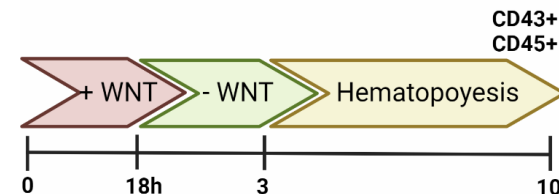
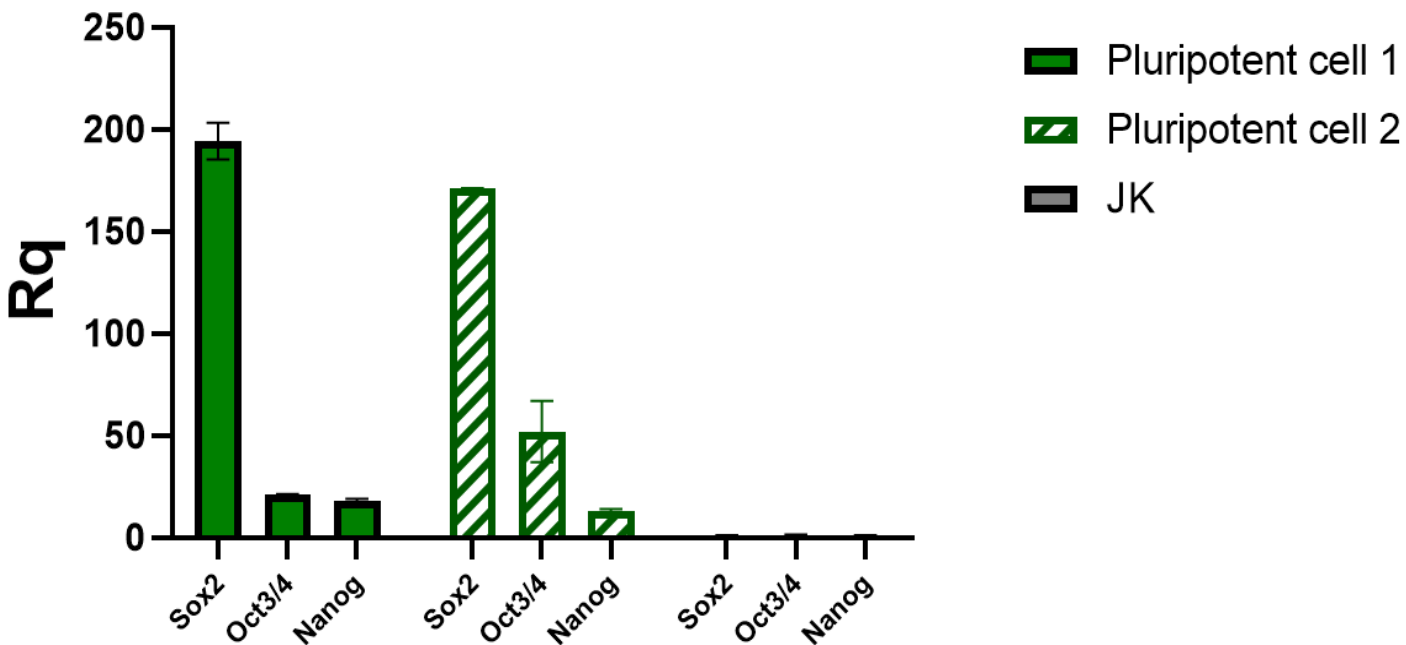
Marcadores
células pluripotentes



Marcadores
progenitores hematopoyéticos



Azul: Isotipos
Rojo: Anticuerpos



¡Muchas gracias!



Unidad Neuroinflamación