



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Aleatorización mendeliana del impacto del cortisol en el adenocarcinoma pancreático

Descripción general (resumen y metodología):

El adenocarcinoma pancreático (PAAD, por sus siglas en inglés) constituye una neoplasia maligna sólida con una elevada tasa de mortalidad y un pronóstico clínico desfavorable, frecuentemente asociado a pancreatitis crónica. Estudios recientes indican que el microambiente tumoral inflamatorio contribuye a esta agresividad biológica mediante la activación de vías de señalización protumorigénicas, favoreciendo la supervivencia y proliferación de células neoplásicas.

El cortisol, principal glucocorticoide regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), desempeña un papel crucial en la respuesta al estrés. Su secreción puede verse modulada por citoquinas proinflamatorias en contextos de inflamación crónica o estrés fisiológico persistente, sugiriendo una posible interrelación entre dichos factores y la progresión del PAAD.

La aleatorización mendeliana (MR) emerge como una herramienta epidemiológica robusta para inferir relaciones causales entre factores de riesgo modificables y enfermedades, empleando polimorfismos genéticos como variables instrumentales. Esta metodología se fundamenta en el principio de segregación aleatoria de alelos durante la meiosis, minimizando sesgos de confusión y causalidad inversa. Avances recientes, como la MR basada en estudios de asociación genómica amplia (GWAS) de muestras independientes, permiten integrar datos genómicos de exposiciones y outcomes distintos, reforzando la validez de las inferencias causales.

Este trabajo de fin de grado plantea evaluar, mediante análisis de aleatorización mendeliana, la hipótesis de que concentraciones elevadas de cortisol ejercen un efecto causal sobre el pronóstico del PAAD. Para ello, se emplearán datos derivados de GWAS públicos, con el objetivo de identificar marcadores de riesgo potencialmente útiles en estrategias de diagnóstico precoz. La elucidación de este mecanismo podría mejorar la estratificación de pacientes y facilitar intervenciones terapéuticas tempranas, mitigando la progresión a estadios avanzados de la enfermedad.

Plan de trabajo y metodología general

- 1) Reunión con el tutor para concretar los objetivos y el plan de trabajo, proporcionar bibliografía relevante, y orientar sobre el uso de sistemas Unix.
- 2) Búsqueda y almacenamiento de los resultados de GWAS que aborden el efecto de los niveles de cortisol y el pronóstico desfavorable de PAAD.
- 3) Familiarización con el uso de paquetes de análisis bioinformático en lenguaje de programación R.
- 4) Familiarización con la metodología y el uso de los modelos de aleatorización mendeliana disponibles en el paquete de R "TwoSampleMR".
- 5) Elaboración de los diferentes análisis de aleatorización mendeliana
- 6) Interpretación crítica de los resultados obtenidos.
- 7) Elaboración de la memoria del TFG.
- 8) Reunión de seguimiento y revisión de la memoria por parte del tutor.

Tipología: Trabajos experimentales, de toma de datos de campo o de laboratorio.

Objetivos planteados:

Analizar el efecto causal de los diferentes niveles de cortisol en el pronóstico desfavorable de PAAD mediante un estudio de aleatorización mendeliana de muestras independientes. Así mismo, se relacionarán los resultados obtenidos con las rutas moleculares implicadas en esta relación y se estudiará su posible impacto sobre el desarrollo de métodos de prevención o tratamiento del PAAD.

Bibliografía básica:

- 1.-) Larsson, S. C., & Burgess, S. (2022). Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *EBioMedicine*, 82, 104154.
- 2.-) Sanderson, E., Glymour, M. M., Holmes, M. V., Kang, H., Morrison, J., Munafò, M. R., Palmer, T., Schooling, C. M., Wallace, C., Zhao, Q., & Smith, G. D. (2022). Mendelian randomization. *Nature Reviews Methods Primers*, 2(1).
- 3.-) Wang, K., Chen, S., Wu, Y., Wang, Y., Lu, Y., Sun, Y., & Chen, Y. (2023). The ufmylation modification of ribosomal protein L10 in the development of pancreatic adenocarcinoma. *Cell Death & Disease*, 14(6), 350.
- 4.-) Del Poggetto, E., Ho, I. L., Balestrieri, C., Yen, E. Y., Zhang, S., Citron, F., ... & Viale, A. (2021). Epithelial memory of inflammation limits tissue damage while promoting pancreatic tumorigenesis. *Science*, 373(6561), eabj0486.
- 5.-) Straub, R. H., & Cutolo, M. (2016). Glucocorticoids and chronic inflammation. *Rheumatology*, 55(suppl_2), ii6-ii14.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El trabajo experimental se llevará a cabo en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: LARA MARÍA BOSSINI CASTILLO

Ámbito de conocimiento/Departamento: GENÉTICA

Correo electrónico: lbossinicastillo@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos:

Ámbito de conocimiento/Departamento:

Correo electrónico:

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos:

Correo electrónico:

Nombre de la empresa o institución:

Dirección postal:

Puesto del tutor en la empresa o institución:

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: VANIA ROMERO MARTÍN

Correo electrónico: vaniario@correo.ugr.es