



## 1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

**Título:** Aleatorización mendeliana del impacto de factores inmunológicos y de estilo de vida en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

**Descripción general (resumen y metodología):**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un desorden caracterizado por síntomas como dificultad para concentrarse, hiperactividad e inatención. Se considera una enfermedad compleja influenciada por factores genéticos y ambientales. Aunque se han estudiado numerosos factores de riesgo asociados con su desarrollo, como la aparición de asma o trastornos de ansiedad y depresión en los padres, la relación causal sigue siendo controvertida.

Los métodos de aleatorización mendeliana permiten establecer si existe una relación causal entre un factor de riesgo y una enfermedad, en este caso el TDAH, utilizando variantes genéticas como variables instrumentales basadas en la premisa del reparto aleatorio de los alelos durante la meiosis. Nuevos métodos, conocidos como estudios de aleatorización mendeliana de muestras independientes, utilizan los resultados de estudios de asociación genética a nivel del genoma completo (GWAS) enfocados en el factor de riesgo y en la enfermedad en cohortes diferentes para confirmar estos efectos.

Este trabajo de fin de grado propone comprobar la veracidad de estas relaciones mediante análisis de aleatorización mendeliana, utilizando diferentes GWAS como punto de partida, con el objetivo de identificar factores de riesgo. Este conocimiento nos permitirá entender mejor los mecanismos implicados en el TDAH y desarrollar mejores herramientas de diagnóstico y prevención.

### 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 la exposición a factores de riesgo inmunológicos y de estilo de vida y la susceptibilidad a padecer TDAH.
- 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 diversos factores de riesgo inmunológicos y de estilo de vida en el desarrollo del TDAH 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 TDAH.

### Bibliografía básica:

Chaulagain, A., Lyhmann, I., Halmøy, A., Widding-Havneraas, T., Nytingnes, O., Bjelland, I., & Mykletun, A. (2023). A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. *European Psychiatry*, 66(1). <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2451>

Kian, N., Samieefar, N., & Rezaei, N. (2022). Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. *World Journal Of Pediatrics*, 18(5), 308-319. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00524-6>

Kim, J. H., Kim, J. Y., Lee, J., Jeong, G. H., Lee, E., Lee, S., Lee, K. H., Kronbichler, A., Stubbs, B., Solmi, M., Koyanagi, A., Hong, S. H., Dragioti, E., Jacob, L., Brunoni, A. R., Carvalho, A. F., Radua, J., Thompson, T., Smith, L., . . . Fusar-Poli, P. (2020). Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet. Psychiatry*, 7(11), 955-970. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30312-6](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30312-6)

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. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104154>

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). <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00092-5>

Vizzini, L., Popovic, M., Zugna, D., Vitiello, B., Trevisan, M., Pizzi, C., Rusconi, F., Gagliardi, L., Merletti, F., & Richiardi, L. (2018). Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study. *Epidemiology And Psychiatric Sciences*, 28(5), 521-531. <https://doi.org/10.1017/s2045796018000185>

#### **Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:**

El trabajo experimental se llevará a cabo en el Centro de Investigación Biomédica (CIBM) 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:** Andrea Guzmán Jiménez

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** GENÉTICA

**Correo electrónico:** andreeagj@ugr.es

#### **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:** MARTA MARTINEZ VARGAS

**Correo electrónico:** martinezmarta@correo.ugr.es