



## 1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

**Título:** Estudio de aleatorización mendeliana del efecto de las enfermedades inmunomediadas como factores de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer

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

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa irreversible que constituye la causa más frecuente de demencia en la actualidad. Las características patológicas en los tejidos cerebrales de las personas con EA son los niveles elevados de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), que forma placas seniles extracelulares, y de tau hiperfosforilada (p-tau) que se agrega intracelularmente como ovillos neurofibrilares (NFT). La EA se clasifica como un trastorno complejo y multifactorial que está determinado por la interacción de factores genéticos hereditarios y factores ambientales a lo largo del curso de la vida. De este modo, se conocen importantes factores de riesgo como la edad avanzada y portar al menos un alelo APOE $\epsilon$ 4.

Recientemente se ha propuesto un nuevo modelo de la EA que sugiere un papel central de la desregulación crónica del sistema inmunológico, proponiendo a la EA como una enfermedad autoinmune o inflamatoria inmunomediada (IMID). Las IMID son enfermedades multifactoriales que se caracterizan por una desregulación crónica del sistema inmunológico que conlleva a la pérdida de la autotolerancia. De hecho, existen evidencias de que la EA es más frecuente en pacientes con psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal, pero se desconoce si las IMID y la inflamación crónica asociada a ellas realmente actúan como factores causales para la EA.

La aleatorización mendeliana (MR) es un método que se puede utilizar para descubrir relaciones causales entre factores de riesgo determinados y la aparición de un determinado fenotipo. Existen métodos de MR capaces de partir de los resultados de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con los factores de riesgo y con el fenotipo estudiado en muestras diferentes, los cuales se conocen como métodos de aleatorización mendeliana de dos muestras. Estos métodos estadísticos son especialmente útiles para cuando los resultados de los GWAS están disponibles en repositorios gratuitos y públicos.

Plan de trabajo y metodología general:

- 1) Reunión con el tutor para concretar los objetivos y el plan de trabajo y orientar sobre el uso de sistemas Unix.
- 2) Búsqueda y almacenamiento de los resultados de GWAS necesarios.
- 3) Familiarización con el uso de paquetes en lenguaje de programación R.
- 4) Familiarización con el paquete específico "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:**

El principal objetivo de este TFG es analizar el efecto de diversas enfermedades inmunomediadas sobre el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer mediante un estudio de aleatorización mendeliana. Nuestros resultados nos permitirán conocer más sobre el papel de la inflamación crónica en la enfermedad de Alzheimer y ayudarán a establecer si las enfermedades inmunomediadas influyen en el riesgo a padecer la enfermedad de Alzheimer.

### **Bibliografía básica:**

Hemani G, Zheng J, Elsworth B, Wade KH, Haberland V, Baird D, Laurin C, Burgess S, Bowden J, Langdon R, Tan VY, Yarmolinsky J, Shihab HA, Timpson NJ, Evans DM, Relton C, Martin RM, Davey Smith G, Gaunt TR, Haycock PC. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife*. 2018 May 30;7:e34408. <https://doi.org/10.7554/eLife.34408>.

Lindbohm JV, Mars N, Sipilä PN, Singh-Manoux A, Runz H; FinnGen; Livingston G, Seshadri S, Xavier R, Hingorani AD, Ripatti S, Kivimäki M. Immune system-wide Mendelian randomization and triangulation analyses support autoimmunity as a modifiable component in dementia-causing diseases. *Nat Aging*. 2022 Oct;2(10):956-972. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00293-x>.

Liu L, Chen ST, Li HJ, Qiang Y, Sun XY, Zhou YQ, Xing M, Luo Y, Ru Y, Ding XJ, Kuai L, Li B, Li X. Association Between Psoriasis and Dementia: Current Evidence. *Front Aging Neurosci*. 2020 Oct 22;12:570992. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.570992>

Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, Kang H, Morrison J, Munafò MR, Palmer T, Schooling CM, Wallace C, Zhao Q, Smith GD. Mendelian randomization. *Nat Rev Methods Primers*. 2022 Feb 10;2:6. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00092-5>.

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & Van Der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)

Zhang B, Wang HE, Bai YM, Tsai SJ, Su TP, Chen TJ, Wang YP, Chen MH. Inflammatory bowel disease is associated with higher dementia risk: a nationwide longitudinal study. *Gut*. 2021 Jan;70(1):85-91. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320789>

Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):313-321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>.

### **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:**

**5. DATOS DEL ESTUDIANTE:**

**Nombre y apellidos:** DANIEL LORDA BESTUE

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