



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: ¿Podemos leer en el metiloma señales tempranas o huellas moleculares del Alzheimer?

Descripción general (resumen y metodología):

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa compleja en la que, además de los factores genéticos clásicos, están adquiriendo una relevancia creciente las alteraciones epigenéticas asociadas a envejecimiento, neuroinflamación, patología amiloide, tau y deterioro cognitivo. En particular, la metilación del ADN en sitios CpG constituye actualmente una de las modificaciones epigenéticas mejor caracterizadas en la enfermedad de Alzheimer y una fuente prometedora de biomarcadores moleculares, tanto en tejido cerebral como en muestras periféricas [1-4].

Los estudios epigenómicos recientes han identificado diferencias de metilación asociadas al estadio neuropatológico, al deterioro cognitivo y a la progresión de la enfermedad. Destacan los metaanálisis EWAS en tejido cerebral, los estudios longitudinales en sangre de cohortes como ADNI, la integración de metilación con expresión génica y variables clínicas, y la aparición de recursos específicos como MIAMI-AD, orientado a explorar de forma integrada la metilación del ADN en envejecimiento, sexo y enfermedad de Alzheimer [2,5-8].

Esta propuesta se orienta al desarrollo de una aproximación bioinformática para la búsqueda, descarga, organización, análisis y visualización de datos de metilación relacionados con la enfermedad de Alzheimer. El trabajo utilizará bases de datos públicas o de acceso controlado, como MIAMI-AD, GEO, ADNI, NIAGADS, AD Knowledge Portal y EWAS Catalog, que contienen datos primarios, matrices de valores beta, resultados EWAS o metadatos clínicos y neuropatológicos relacionados con metilación del ADN y enfermedad de Alzheimer [5,9-13].

A partir de estos recursos, el estudiante desarrollará un flujo de trabajo reproducible, que implicará el desarrollo de uno o varios programas informáticos, para seleccionar conjuntos de datos adecuados, leer matrices de metilación, filtrar sitios CpG, comparar grupos clínicos o neuropatológicos, calcular perfiles estadísticos y generar representaciones visuales. Si los resultados obtenidos así lo aconsejan, se implementará un prototipo de herramienta informática integrada, preferentemente en Free Pascal/Lazarus, C++ y/o Python, capaz de gestionar el flujo completo: carga de datos, filtrado, análisis exploratorio, cálculo de distancias epigenéticas, mapas de calor, agrupamientos y perfiles o 'barcodes' epigenéticos asociados a Alzheimer.

El trabajo tendrá una orientación eminentemente bioinformática y metodológica. No pretende generar nuevos datos experimentales de metilación, sino explotar datos ya disponibles en repositorios internacionales para construir una herramienta o flujo computacional útil para el análisis comparativo de metilomas en enfermedad de Alzheimer.

Tipología: Trabajo de investigación o desarrollo bioinformático

Objetivos planteados:

1. Revisar las principales bases de datos y repositorios con información sobre metilación del ADN en enfermedad de Alzheimer, identificando el tipo de datos disponible, formato, accesibilidad, tamaño muestral, tejido de origen y variables clínicas asociadas.
2. Seleccionar uno o varios conjuntos de datos adecuados para un TFG, priorizando matrices de metilación de acceso público o descargables con metadatos suficientes para comparar controles, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer y/o variables neuropatológicas.
3. Diseñar e implementar un flujo de procesamiento para importar datos de metilación, filtrar sitios CpG, normalizar o seleccionar valores beta, gestionar anotaciones genómicas y preparar matrices comparables entre muestras.

4. Calcular perfiles estadísticos de metilación en sitios CpG o regiones genómicas de interés, incluyendo medidas descriptivas, diferencias entre grupos, selección de CpGs relevantes y exploración de señales asociadas a genes o rutas implicadas en Alzheimer.
5. Opcionalmente, se intentarán generar mapas de calor, dendrogramas, análisis de componentes principales, matrices de distancia epigenética y/o representaciones tipo 'barcoding' que permitan visualizar la similitud o divergencia epigenética entre muestras o grupos clínicos.
6. Implementar, también opcionalmente, y si el desarrollo temporal lo permite, un prototipo de herramienta visual integrada e interactiva para cargar datos de metilación, seleccionar regiones o genes, visualizar perfiles de CpGs y comparar muestras o grupos diagnósticos.
7. Interpretar los resultados obtenidos a la luz de estudios recientes sobre metilación del ADN, biomarcadores periféricos, envejecimiento epigenético, diferencias sexo-específicas y progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer.

Plan de trabajo orientativo:

1. **Revisión de fuentes y datos:** Identificación de bases de datos relevantes, formatos disponibles y condiciones de acceso. Selección inicial de recursos como MIAMI-AD, GEO, ADNI, NIAGADS, AD Knowledge Portal y EWAS Catalog.
2. **Preparación bioinformática:** Descarga o consulta de datos, lectura de matrices de metilación, filtrado de CpGs, organización de metadatos y conversión a formatos manejables para análisis posterior.
3. **Programación y análisis:** Desarrollo de scripts en Python y/o módulos en Free Pascal/Lazarus o C++ para cálculo de estadísticos, comparación de grupos, distancias epigenéticas, agrupamientos y visualizaciones.
4. **Visualización e interpretación:** Generación de mapas de calor, perfiles de metilación, dendrogramas y representaciones tipo barcode epigenético; interpretación de CpGs, genes o regiones destacadas en el contexto de Alzheimer.
5. **Validación y documentación:** Contraste de resultados con publicaciones recientes y documentación del flujo de trabajo para que pueda reutilizarse con nuevos conjuntos de datos de metilación.

Bibliografía básica:

Bases de datos y recursos:

- **MIAMI-AD:** Recurso específico sobre metilación, envejecimiento, sexo y Alzheimer. Útil para consultas por CpG, gen y análisis integrados.
- **GEO:** Repositorio público de datos ómicos; incluye series como GSE125895 con metilación y expresión en varias regiones cerebrales de donantes con Alzheimer y controles.
- **ADNI:** Cohorte longitudinal con datos clínicos, neuroimagen y ómicos; incluye datos de metilación Illumina EPIC en sangre y telómeros en participantes seleccionados.
- **NIAGADS DSS:** Repositorio NIA para genética y ómicas de Alzheimer; contiene datasets de metilación como NG00114, con tejido cerebral y datos Knight-ADRC.
- **AD Knowledge Portal:** Portal AMP-AD/Sage Synapse para estudios humanos y modelos de Alzheimer, con datos multi-ómicos y metadatos asociados.
- **EWAS Catalog:** Catálogo de asociaciones epigenome-wide; útil para localizar CpGs, genes y rasgos ya vinculados a Alzheimer o fenotipos relacionados.

Bibliografía básica:

1. De Plano, L.M.; Biancuzzo, T.; Augello, G.; et al. Epigenetic Changes in Alzheimer's Disease: DNA Methylation and Histone Modifications. *Cells* 2024, 13, 719.

2. Smith, R.G.; Hannon, E.; De Jager, P.L.; et al. A meta-analysis of epigenome-wide association studies in Alzheimer's disease highlights novel differentially methylated loci across cortex. *Nature Communications* 2021, 12, 3517.
3. Oatman, S.R.; et al. Integrative epigenomic landscape of Alzheimer's Disease brains reveals oligodendrocyte molecular perturbations associated with tau. *Nature Communications* 2026.
4. Jiaiponnah, N.N.; et al. Alzheimer's disease DNA methylation index (AD-DMI) and its association with late-life cognitive function. *npj Dementia* 2026.
5. Lukacsovich, D.; et al. MIAMI-AD (Methylation in Aging and Methylation in AD): an integrative knowledgebase that facilitates explorations of DNA methylation across sex, aging, and Alzheimer's disease. *Database* 2024, baae061.
6. Vasanthakumar, A.; et al. Harnessing peripheral DNA methylation differences in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) to reveal novel biomarkers of disease. *Clinical Epigenetics* 2020, 12, 84.
7. Sun, Y.; et al. Identification of candidate DNA methylation biomarkers related to Alzheimer's disease risk by integrating genome and blood methylome data. *Translational Psychiatry* 2023, 13, 388.
8. Zhang, W.; et al. DNA methylation signature of a lifestyle-based resilience index for cognitive health. *Alzheimer's Research & Therapy* 2025, 17, 145.
9. GEO Series GSE125895. Integrated DNA methylation and gene expression profiling across multiple brain regions implicate novel genes in Alzheimer's disease. *NCBI Gene Expression Omnibus*.
10. NIAGADS DSS Dataset NG00114. DNA Methylation in Alzheimer disease brains. *National Institute on Aging Genetics of Alzheimer's Disease Data Storage Site*.
11. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Genetics & Related Omics: epigenetics, DNA methylation and telomere length data*.
12. Battram, T.; et al. The EWAS Catalog: a database of epigenome-wide association studies. *Wellcome Open Research* 2022, 7, 41.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Se recomienda que el estudiante tenga interés por la bioinformática, la programación, el análisis de datos ómicos, la genética molecular y las enfermedades neurodegenerativas. Será especialmente adecuado para estudiantes con motivación por aprender a manejar bases de datos públicas, matrices de datos de alta dimensión, análisis estadístico básico, visualización de resultados y desarrollo de herramientas informáticas sencillas aplicadas a problemas biomédicos.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: FERNANDO JESÚS REYES ZURITA

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: ferjes@ugr.es

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

Nombre y apellidos: HILARIO RAMÍREZ RODRIGO

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: hilario@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:

Correo electrónico: