



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Cribado in silico de fármacos reposicionados y análisis bioinformático de datos ómicos en NEDAMSS

Descripción general (resumen y metodología):

NEDAMSS es una enfermedad neurodegenerativa pediátrica ultrarrara causada por mutaciones heterocigotas de novo en el gen IRF2BPL, un regulador transcripcional. Las variantes truncantes provocan deslocalización citoplasmática y agregación aberrante de la proteína, con consecuencias funcionales sobre las células del sistema nervioso. Actualmente no existe un tratamiento específico, por lo que un objetivo central de nuestra línea es el reposicionamiento de fármacos ya aprobados por la FDA como posible estrategia terapéutica para NEDAMSS.

Nota: el TFG se enmarca en una línea de investigación en curso y todavía poco explorada. No se presupone ningún resultado; el trabajo contribuirá a generar y analizar la evidencia.

Metodología:

- Revisión bibliográfica enfocada (IRF2BPL, NEDAMSS, reposicionamiento de fármacos).
- Preparación de estructuras y bibliotecas de ligandos; ejecución de docking y DiffDock.
- Análisis de datos de RNA-seq en R/Python (DGE, WGCNA, Mfuzz).
- Interpretación, visualización de resultados y redacción de la memoria del TFG.

Tipología: Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado.

Objetivos planteados:

Objetivo general

Aplicar herramientas computacionales para (i) identificar candidatos farmacológicos reposicionables dirigidos a IRF2BPL y (ii) caracterizar firmas transcriptómicas en modelos celulares de NEDAMSS.

Objetivos específicos

- OE1. Modelado estructural de IRF2BPL.** Generar y evaluar modelos de la proteína (silvestre y formas truncadas) con AlphaFold3, prestando atención al bolsillo hidrofóbico Y41-H61 como diana de acoplamiento.
- OE2. Cribado virtual / reposicionamiento.** Realizar acoplamiento molecular (docking) y DiffDock sobre una biblioteca de fármacos aprobados por la FDA, priorizando candidatos por afinidad y plausibilidad química.
- OE3. Análisis bioinformático de datos transcriptómicos.** Procesar datos de RNA-seq de modelos de NEDAMSS mediante análisis de expresión diferencial (DGE) y de co-expresión (WGCNA).
- OE4. Identificación de firmas y clustering.** Explorar patrones temporales/grupales (Mfuzz) y, opcionalmente, algoritmos de aprendizaje automático (LASSO, SVM-RFE, Random Forest) para priorizar firmas moleculares.

Bibliografía básica:

1. Dell'Oca, M., et al. (2026). "NEDAMSS syndrome-related truncating and missense mutations are associated with aberrant liquid-liquid phase separation of IRF2BPL." Nat Commun **17**(1).
2. Sinha Ray, S., et al. (2022). "Mechanisms of IRF2BPL-related disorders and identification of a potential therapeutic strategy." Cell Rep **41**(10): 111751.
3. Abramson, J., et al. (2024). "Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3." Nature **630**(8016): 493-500.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: EVA ENCARNACIÓN RUFINO PALOMARES

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: evaevae@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: Thomas Widmann

Correo electrónico: thomas.widmann@genyo.es

Nombre de la empresa o institución: GENYO. Centro de Genómica e Investigación Oncológica: Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía

Dirección postal: Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud (PTS) Avenida de la Ilustración 114 | 18016

Puesto del tutor en la empresa o institución: Senior Researcher

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: