**Titolo**: Studio di marcatori molecolari di età biologica nella malattia di Alzheimer **Ricercatore principale**: Prof. Paolo Garagnani

L’invecchiamento è un processo complesso definito dal progressivo deterioramento delle funzioni fisiologiche. L’invecchiamento è il principale fattore eziologico per lo sviluppo di una vasta gamma di patologie neurodegenerative, fra cui la malattia di Alzheimer. Secondo la nuova prospettiva della geroscienza, i meccanismi alla base dell’invecchiamento e quelli responsabili dell’insorgenza delle principali patologie età-associate sono molto più collegati di quanto precedentemente ritenuto. In particolare, si ritiene che le malattie età associate siano provocate da un’accelerazione dei fenomeni che determinano il progressivo deterioramento età-dipendente (Franceschi et al. 2018). La discrepanza tra invecchiamento fisiologico ed invecchiamento accelerato può essere misurata mediante lo studio di biomarcatori di invecchiamento; parametri biologici che possono predire le funzionalità fisiologiche dell’organismo in maniera più accurata rispetto all’età cronologica. Ad oggi, una vasta gamma di parametri molecolari è stata presa in considerazione per lo studio dei processi di degenerazione età associata. Fra i vari biomarcatori proposti in letteratura, la metilazione del DNA è sicuramente uno di quelli con maggior rilevanza (Bacalini et al. 2017; Garagnani et al. 2012). La metilazione del DNA è una modifica ereditabile del DNA che interessa la maggior parte delle citosine facenti parte di regioni ricche in dinucleotidi CpG, dette isole CpG. Il profilo di metilazione del DNA subisce un profondo rimodellamento durante l’invecchiamento in gran parte dei tessuti dell’organismo. Questo, in combinazione con l’elevata riproducibilità delle misure di metilazione, rende la metilazione del DNA un marcatore di invecchiamento ideale. Al momento sono stati proposti 3 biomarcatori dell'invecchiamento basati sulla metilazione del DNA: l'orologio di Horvath (Horvath 2013), l'orologio di Hannum e l'orologio di Weidner (Hannum et al. 2013; Weidner et al. 2014). Questi tre biomarcatori si basano sulla combinazione dei valori di metilazione di specifici siti CpG inclusi nel design di Illumina Infinium Beadchip. Fra questi, l'orologio di Horvath è il più popolare biomarcatore dell'età epigenetica ed è stato applicato con successo su quasi tutti i tessuti e tipi cellulari umani identificando un’accelerazione dell’invecchiamento in coorti di pazienti affetti da Parkinson e Alzheimer (Chuang et al. 2019; Levine et al. 2015; 2018).

L’assegnista durante i 12 mesi di contratto dovrà svolgere le seguenti attività:

1. Analisi di database: un'analisi approfondita della letteratura per individuare ulteriori siti di metilazione del DNA non inclusi nelle liste di siti CpG precedentemente noti ed utilizzati nel nostro laboratorio. I nuovi siti CpG saranno valutati preliminarmente in set di dati Infinium 450k disponibili pubblicamente e proprietari. L’analisi dei dati di metilazione verrà svolta seguendo una pipeline d’analisi ottimizzata nel nostro laboratorio basata interamente sul software d’analisi R (Bacalini, Boattini, et al. 2015).
2. Generazione di un nuovo orologio di metilazione, mediante metodi di analisi statistica innovativi quali Machine Learning e intelligenza artificiale. L’assegnista dovrà elaborare il nuovo marcatore di età biologica utilizzando gli elementi di metilazione precedentemente identificati e quelli emersi dalla ricerca al punto 1.