

Temos pavadinimas:

Epigenetiniai laikrodžiai biologinio amžiaus nustatymui: nuo mechanizmų iki ligų prognozavimo

Title of the topic:

Epigenetic clocks for biological age determination: from mechanisms to disease prediction

Aprašymas

Epigenetiniai laikrodžiai, paremti DNR modifikacijų profiliais, yra vieni plačiausiai taikomų biologinio amžiaus vertinimo įrankių senėjimo ir ligų tyrimuose. Vis dėlto epigenetinių laikrodžių srityje išlieka nemažai identifikuotų, tačiau iki šiol neišspręstų problemų, kurios didina epigenetinių parametru „triukšmą“ ir tokiu būdu mažina laikrodžių tikslumą.

Mūsų preliminarūs tyrimai rodo, kad dalis epigenetinių laikrodžių netikslumo ir su tuo susijusio biologinio amžiaus variabilumo gali kilti dėl nepakankamo biologinių ląstelių ritmų ir molekulinų osciliacijų įvertinimo. Subendrinti DNR modifikacijų lygiai kraujo leukocituose ir kituose audiniuose gali reikšmingai kisti paros eigoje, taip pat svyruoti ilgesniais laikotarpiais, pavyzdžiui, mėnesiais ar skirtingais metų sezonais.

Šios doktorantūros tikslas – sukurti bioinformatinius metodus, leidžiančius įvertinti ir valdyti osciliacijų poveikį epigenetiniams laikrodžiams. Tam bus atliekama išsami viešai prieinamų bei naujai generuojamų epigenominių duomenų rinkinių analizė, siekiant identifikuoti skirtingų periodų molekulinės osciliacijas epigenetiniuose duomenyse. Taip pat bus kuriami diagnostiniai metodai šių efektų aptikimui esamuose epigenetiniuose laikrodžiuose bei vystomi naujos kartos laikrodžiai, atsparūs osciliacijų poveikiui.

Sukurti metodai ir epigenetiniai laikrodžiai bus testuojami senėjimo ir ligų biomarkerių tyrimuose. Tikimasi, kad tai leis reikšmingai padidinti biologinio amžiaus prognozavimo tikslumą, sumažinti klaidingai interpretuojamą biologinį stochastiškumą ir iš esmės pagerinti epigenetinių biomarkerių taikymą populiaciniuose bei klinikiniuose tyrimuose.

Abstract

Epigenetic clocks, based on DNA modification profiles, are among the most widely applied tools for biological age assessment in aging and disease research. Nevertheless, the field of epigenetic clocks faces several identified yet unresolved problems that increase the "noise" in epigenetic parameters and thus reduce clock accuracy.

Our preliminary studies indicate that part of the inaccuracy of epigenetic clocks and the associated biological age variability may arise from insufficient assessment of biological cellular rhythms and molecular oscillations. Aggregate DNA modification levels in blood leukocytes and other tissues can vary significantly throughout the day and may also fluctuate over longer periods, such as months or different seasons of the year.

The aim of this doctoral study is to develop bioinformatics methods that enable assessment and management of the impact of oscillations on epigenetic clocks. To this end, comprehensive analysis of publicly available and newly generated epigenomic datasets will be performed to identify molecular oscillations of different periods in epigenetic data. Diagnostic methods will also be developed to detect these effects in existing epigenetic clocks, and new-generation clocks resistant to oscillatory effects will be developed.

The developed methods and epigenetic clocks will be tested in aging and disease biomarker studies. It is expected that this will significantly increase the accuracy of biological age prediction, reduce misinterpreted biological stochasticity, and fundamentally improve the application of epigenetic biomarkers in population-based and clinical studies.

Mokslinis vadovas / supervisor: Prof. dr. Artūras Petronis