



**UNIVERSITÀ
DI SIENA**
1240

DIPARTIMENTO DI
**MEDICINA MOLECOLARE
E DELLO SVILUPPO**
— DMMS

Università degli Studi di Siena Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare

Scheda Relazione Annuale Dottorando

Pisa, 01/10/2025

Al Collegio Docenti del Dottorato in Medicina Molecolare

dr.ssa **Sara Mori**

ciclo **39°** tutor **Prof. Stefano Landi**

Attività scientifica svolta nel 2° anno di Dottorato, Anno Accademico **2024/2025**

Descrizione della propria ricerca del 2° anno di dottorato:

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell tumor that may evolve from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) directly or through smoldering multiple myeloma (SMM). Current clinical tests have limited ability in stratifying MGUS patients who can evolve. Since abnormal plasma cell activity can induce metabolic alterations in these patients, we investigated metabolite profiles across disease stages to identify biomarkers for better risk stratification. We performed untargeted metabolomic analysis (LC-QTOF-MS) of 80 plasma samples (17 MGUS, 17 MM, 15 evolved patients and 16 controls), to evaluate feasibility and detect disease-specific metabolite patterns. After data preprocessing we detected 4720 features in positive and negative ionization modes. In MGUS, MM and controls, LASSO regression with bootstrap validation selected 5 features, significantly different among groups (ANOVA). In evolved patients, paired T-test found no significant differences between MGUS and MM status. No strong marker distinguishes MGUS and MM group.

We also studied *NRAS*, an oncogene frequently mutated in melanoma and myeloma. The *NRAS* 182A>G (Q61R) mutation causes uncontrolled proliferation and MAPK/PI3K activation. As no drugs target *NRAS* mutations, we tested the CRISPR/Cas9-EQR approach, designed to selectively edit the mutant allele. As model, we used the melanoma cells line SK-Mel-2 (heterozygous Q61R). Cells electroporated with CRISPR plasmid carrying the mutant-specific sgRNA showed editing (indels in *NRAS* exon 3) by Sanger sequencing, while no editing appeared in cells with a control sgRNA. ASO-PCR revealed a ~50% reduction of the mutant allele in edited cells. Western blot (NRAS tot, Q61R-NRAS, pERK, and pAKT) showed decreased NRAS levels and reduced ERK/AKT phosphorylation in edited cells only. Proliferation assays (growth rate, doubling time, growth



**UNIVERSITÀ
DI SIENA**
1240

DIPARTIMENTO DI
**MEDICINA MOLECOLARE
E DELLO SVILUPPO**
— DMMS

curve) showed growth inhibition in edited cells. Replicates are ongoing. The aim is to extend the strategy to MM cells.

Attività didattica (seguire le indicazioni 1 e 2 online per il calcolo CFU. Deve essere congruente con le schede mensili)

- CFU **totali** conseguiti per le frequenze di didattica frontale: **12 CFU** (Pisa 08-10/04/2025 = 6; Firenze 11/04/2025 = 3 CFU + Siena 10/06/2025 = 3 CFU).
- PhD Day: 10/02/2025, Università di Siena = **1 CFU**
- Seminari (indicare relatore e data del/i seminario/i. Aggiungere righe se necessario)
 1. Prof.ssa Valeria Righi, Siena, 13/11/2024 (seguito online = **0.5 CFU**)
 2. Prof.ssa Francesca Demichelis, novembre 2024 (online = **0.5 CFU**)
 3. Dr Álvaro Fernández-Ochoa, novembre 2024 (online = **0.5 CFU**)
 4. Dr Sophie Langouët-Prigent, 06/12/2024 (presenza = **1 CFU**)
 5. Dr Dmitry Klovov, 28/01/2025 (presenza = **1 CFU**)
 6. Lise Mangiante, 31/01/2025 (presenza = **1 CFU**)
 7. Dr Martin Lajous, 05/02/2025 (presenza = **1 CFU**)
 8. Isabella Sala, 06/02/2025 (online = **0.5 CFU**)
 9. Peter Sasieni, 19/02/2025 (presenza = **1 CFU**)
 10. Prof. Roger Milne, 27.03.2025 (presenza = **1 CFU**)
 11. Marc Poirrot, 09.04.2025 (presenza = **1 CFU**)
 12. Felix Naughton, 17.04.2025 (online = **0.5 CFU**)
 13. Sarah Moore, 23.06.2025 (online = **0.5 CFU**)
 14. Scuola di Genetica di Cortona "Mario Polsinelli" – *Advances and Perspectives in Cancer Genetics and Epigenetics*, 03-04/10/2025 (presenza = **1 CFU**)

CFU conseguiti per questa attività: **11 CFU**

- Soft Skills (indicare nome e data del/i corso/i. Aggiungere righe se necessario)
 1. "La ricerca statistica", by Paolo Frumento, Pisa, 09.04.2025 (3 h, online, **0.5 CFU**)
 2. "Open access and academic copyright", by Roberto Caso, Pisa, 11.06.2025 (3 h, online, **0.5 CFU**)
 3. "Learning Technologically – Esperienze reali e artificiali per la didattica: MOODLE", by Fabrizio Di Fuccia e Angelica Lo Sauro. TCL/Siena 18.06.2025 (2 h, online, **0.5 CFU**)
 4. "Nozioni base sulla tutela della proprietà intellettuale", by Alessandra Romeo, Siena, 19.06.2025 (4h online, **0.5 CFU**)



**UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240**

**DIPARTIMENTO DI
MEDICINA MOLECOLARE
E DELLO SVILUPPO
— DMMS**

5. "Ricerche bibliografiche, bibliometria e open access & science", by Dr.ssa Fausta Cosci e Dr.ssa Maria Cristina Costantini, Siena, 09.07.2025 (3 h, online, **0.5 CFU**)
6. "The story of the European Union and how it funds research", by Anna Pelagotti, Siena, 09.07.2025 (3 h, online, **0.5 CFU**)
7. "Science and Society: continuity and change", by Dr.ssa Agnes Allansdottie, Siena, 11.09.2025, **1 CFU**
8. "Ricerca, didattica, public engagement: come muoversi oggi?", by Daniele Malfitana, 25.09.2025, **1 CFU**
9. Embase: la più grande banca dati bibliografica europea per le scienze mediche e farmaceutiche, Firenze, 06/10/2025 (3 h, online, **0.5 CFU**)
10. "From Bench to boardroom: my startup journey", by Gennaro Prota, Siena, 07.10.2025 (da seguire), **0.5 CFU**

CFU conseguiti per questa attività: **6 CFU**

- **Partecipazione a congressi** (indicare nome e data del/i congressi/i, titolo della/e presentazione-i/poster/abstract, autori)
 1. Congresso "*6th CRCL International Cancer Symposium*", 29-31.01.2025, Lione (partecipato come auditore: **0.5 CFU**)
 2. Congresso/Workshop: MEETING – Italian Society of Environmental Mutagenesis and Genomics (SIMAG), "*Genomic Integrity and Environmental Challenges: From Mechanisms to Public Health*", Pisa, 25-27 giugno 2025 (partecipato come auditore: **0.5 CFU**)

CFU conseguiti per questa attività: **1 CFU**

- Eventuali soggiorni in altri laboratori italiani o esteri

Foreign stay at IARC (International Agency of Research on Cancer), Lyon, France, from 15 May 2024 to 15 May 2025.



**UNIVERSITÀ
DI SIENA**
1240

DIPARTIMENTO DI
**MEDICINA MOLECOLARE
E DELLO SVILUPPO**
— DMMS

NOTA: Riporto, di seguito, il conteggio dei CFU delle attività didattiche seguite durante l'anno accademico 2023-2024 (riportate nella relazione finale del 2023/2024) seguendo le indicazioni attuali aggiornate, in quanto non era stato richiesto un conteggio dei CFU (soprattutto per i CFU delle soft skills che sono cumulative nei 3 anni).

Soft skills: totale 6 CFU

- Pisa, "*Disseminazione dei risultati della ricerca: Open Access e archivi istituzionali*" (3 ore, aprile 2024, in presenza, **1 CFU**) + "*La valutazione della ricerca e gli strumenti disponibili per il settore STEM*" by Sandra Faita, Chiara Letta e Raffaella Sprugnoli. (3 h, aprile 2024, in presenza, **1 CFU**)
- Pisa, "*The open access publishing paradigm and FAIR*" + "*Research data management*" + "*LABS: FAIR principles in practice and narrative*" by Lottie Provost e Francesca Di Donato, from CNR Pisa. (giugno 2024, seguite online, tot di 6 ore = **1 CFU**)
- Webinar THRUST 2024 "*Cenni su aspetti regolatori del settore (farma, dispositivi medici, digital health, nutraceutica) e sulle sperimentazioni cliniche e pre-cliniche*", Fondazione Toscana Life Sciences. Speaker: Dr.sse Raffaella Pandini e Patrizia Pecin (Pharma D&S). (3h, giugno 2024, online, **0.5 CFU**)
- Siena, "*Progetto di convergenza delle case editrici (Mondadori, De' Agostini e Rizzoli) riguardo all'approccio e alle soluzioni digitali per la didattica, con sviluppo e applicazione di IA*". Speaker: Dott. Bagarotto. (giugno 2024, 3h, online, **0.5 CFU**)
- Webinar THRUST 2024 "*Cenni di proprietà intellettuale e processi di valorizzazione dei risultati di ricerca nelle scienze della vita*", Fondazione Toscana Life Sciences. Speaker: Andrea Frosini. (luglio 2024, 3h, online, **0.5 CFU**)
- Pisa, "*L'assicurazione della Qualità nell'Ateneo di Pisa e il ruolo dei dottorandi*". By Dott.ssa Roberta Moruzzo e Dr. Michele Bertani + "*Competenze Informatiche - Strumenti informatici per la ricerca dottorale*" by Dr. Antonio Cisternino (settembre 2024, 9 ore totali, seguita online, **1.5 CFU**)

Didattica frontale 2024: totale 18 CFU

- Lezioni di dottorato Firenze 23.02.2024 (Prof. M. Linari, Prof.ssa C. Ferrantini, Prof.ssa N. Piroddi, Prof.ssa Betti Giusti, Prof.ssa E. Cerbai, Prof. R. Coppini). **6 CFU**
- Lezioni dottorato Pisa, aprile 2024: "*The beta-adrenergic system in the retina: targeting beta adrenoceptors against retinal neovascular diseases*", Prof. Massimo Dal Monte – Dr. Rosario Amato. **6 CFU**
- Lezioni dottorato Siena, Maggio 2024: "*Beyond the proteome: non-coding regulatory RNAs in cell pathophysiology*". Speaker: Prof. Stefano Cagnin (**6 CFU**)

PhD day 15/02/2024: **1 CFU**

Seminari: totale 11.5 CFU

- *Bioprinting: from bench to bedside*. Speaker: Gabriele Maria Fortunato e Aurora De Acutis. (Pisa, gennaio 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- Illumina seminars in the context of Advances in Biology, "*New2NGS: know the basics*". Speaker: Marianna Giliberti. (Pisa, gennaio 2024, seguito online = **0.5 CFU**).
- Webinar AIRC, "*Pancreatic cancer heterogeneity: the constraining complexity*". Speaker: Gioacchino Natoli. (gennaio 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- Corso di formazione "*Genomica: tecnologie avanzate*", FISV "Federazione Italiana Scienze della Vita". Università di Milano. (gennaio 2024, diviso in due giornate, seguito online = **1 CFU**)
- AIRC – Seminars: "*Metabolic Reprogramming in Renal Cell Carcinoma: Lessons from Hereditary Syndromes*", by Dr. Alessandra Boletta (marzo 2024, seguito online = **0.5 CFU**)



**UNIVERSITÀ
DI SIENA**
1240

DIPARTIMENTO DI
**MEDICINA MOLECOLARE
E DELLO SVILUPPO**
— DMMS

- Advances in Biology Seminar Illumina: "*An introduction to Microarrays technology*" held by Dr. Paolo Caiella. (marzo 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- AIRC – *Webinar per i bandi AIRC per borse di studio 2024*. (aprile 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- Seminario PhD Medicina Molecolare di Prof. Reggiani e Prof.ssa te Kronnie. (aprile 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- Seminario Illumina in the context of Advances in Biology: "*NGS in microbiology application*", Speaker: Marianna Giliberti. Università di Pisa. (maggio 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- Seminar "*Type 2 Diabetes and the Clinical Course of Breast Cancer – Epidemiology of population-based studies in Denmark*", Speaker: Kasper Kjaergaard. (maggio 2024, seguito in presenza= **1 CFU**)
- Seminar "*How can we identify ubiquitous causes of cancer?*"; speaker: George Davey Smith, University of Bristol. (maggio 2024, seguito in presenza= **1 CFU**)
- Seminar "*Biological Aging and Ovarian Cancer Risk and Survival*", Speaker: Dr Jeanine Genkinger, Columbia University, USA. (giugno 2024, seguito in presenza= **1 CFU**)
- Corso "*CANCER IMMUNOTHERAPY: US AGAINST CANCER*". Speaker: (Prof. Araceli Tobio Ageitos, University of Santiago de Compostela. Luogo: Siena. (giugno 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- Seminario "*Progranulin oncogenic axis in solid tumors: novel targets for therapy*". Speaker: Andrea Morrione, Temple University, Philadelphia (USA). Luogo: Siena. Luglio 2024 (seguito online = **0.5 CFU**)
- Incontro "*FISV for Young Researchers*", Milano. (Settembre 2024, seguito online = **0.5 CFU**)
- Seminario: "*Advancing cancer prevention through dietary intake*"; speaker: Rachel Murphy. Lione. (ottobre 2024, seguito in presenza= **1 CFU**)
- Scientific webinar: "*Population Cancer Prevention: Past Achievements and Future Challenges*", Professor Elio Riboli (Imperial College, London). (ottobre 2024, seguito in presenza= **1 CFU**)

Partecipazione a congressi: totale 1 CFU

- "Half-day SFR Biosciences/CIRI/IARC: *evento di collaborazione tra i tre centri di ricerca a Lione (SFR, CIRI e IARC) con presentazioni orali e poster sui progetti di ricerca in corso e tecnologie utilizzate*. Vari speaker provenienti dalle 3 aziende. Luogo: IARC, Lione, giugno 2024. (auditore = **0.5 CFU**)
- International conference « *Consulats en Fete 2024* », Title: "*Vaccination as a prevention tool epidemics and cancer*". Speakers: Dr Cyril Guyard (Scientific Director of BIOASTER), Prof. Bruno Lina (Chairman of Biocluster), Dr Cyrus Poonawalla (Founder, Chairman and Managing Director of Serum Institute of India), Dr Elisabete Weiderpass, Director of IARC. Luogo: IARC, Lione, giugno 2024. (auditore = **0.5 CFU**)



**UNIVERSITÀ
DI SIENA**
1240

DIPARTIMENTO DI
**MEDICINA MOLECOLARE
E DELLO SVILUPPO**
— DMMS

CFU totali acquisiti durante il PhD:

1° anno (2023/2024)

Mese	Webinar - Seminari	Didattica	PhD Day / <u>Graduation</u> day	Congressi	Soft Skills
Gennaio 2024	2.5 CFU	-	-	-	-
Febbraio 2024	-	6 CFU	1 CFU	-	-
Marzo 2024	1 CFU	-	-	-	-
Aprile 2024	1 CFU	6 CFU	-	-	2 CFU
Maggio 2024	2.5 CFU	6 CFU	-	-	-
Giugno 2024	1.5 CFU	-	-	1 CFU	2 CFU
Luglio 2024	0.5 CFU	-	-	-	0.5 CFU
Agosto 2024	-	-	-	-	-
Settembre 2024	0.5 CFU	-	-	-	1.5 CFU
Ottobre 2024	2 CFU	-	-	-	-
	Totale: <u>11.5</u>	Totale: 18	Totale: 1	Totale: 1	Totale: 6



**UNIVERSITÀ
DI SIENA**
1240

DIPARTIMENTO DI
**MEDICINA MOLECOLARE
E DELLO SVILUPPO**
— DMMS

2° anno (2024/2025)

Mese	Webinar - Seminari	Didattica	PhD Day / <u>Graduation</u> day	Congressi	Soft Skills
Novembre 2024	1.5 CFU	-	-	-	-
Dicembre 2024	1 CFU	-	-	-	-
Gennaio 2025	2 CFU	-	-	0.5 CFU	-
Febbraio 2025	2.5 CFU	-	1 CFU	-	-
Marzo 2025	1 CFU	-	-	-	-
Aprile 2025	1.5 CFU	9 CFU	-	-	0.5 CFU
Maggio 2025	-	-	-	-	-
Giugno 2025	0.5 CFU	3 CFU	-	0.5 CFU	1.5 CFU
Luglio 2025	-	-	-	-	1 CFU
Agosto 2025	-	-	-	-	-
Settembre 2022	-	-	-	-	2 CFU
Ottobre 2025	1	-	-	-	1 CFU
	Totale: 11	Totale: 12	Totale: 1	Totale: 1	Totale: 6