



**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 (da redigere in lingua inglese)

Siena, 30/09/25

Al Collegio Docenti del Dottorato in Medicina Molecolare

Dr. Saif Ullah

ciclo XL (40°) tutor: Enrico Pirentozzi

Attività scientifica svolta nel 1° anno di Dottorato, Anno Accademico **2025**

- Introduction

Mutations in ryanodine receptor gene (*RYR1*), the main calcium channel in skeletal muscle fibers, are causative for malignant hyperthermia susceptibility (MHS), a potentially lethal pharmacogenetic condition triggered by volatile anaesthetics.

Previous studies on both MHS patients and mouse models carrying MHS-causative Ryr1 mutations, have demonstrated that gain-of-function *RYR1* mutations, namely those MHS-causative mutations that generate a leaky calcium channel, often lead to a condition of hyperglycaemia that typically manifests with aging.

One of the most studied and best characterized MHS mouse model is the Ryr1^{YS/+} mouse line. These knock-in mice carry a point mutation that results in the conversion of Tyrosine (Y) 524 of the primary sequence of Ryr1, to Serine (S) (Y524S). Importantly, the mouse Y524S mutation correspond to the human Y522S, which is causative for MHS. Accordingly, Ryr1^{YS/+} mice are preclinical models widely used to study MHS pathophysiology.

To date, however, it remains unclear whether the Y524S mutation, similarly to other human and murine MHS mutations, also contributes to the development of a hyperglycaemic phenotype.

The aim of my first-year research was, on the one hand, to expand the Ryr1^{YS/+} colony present in our animal facility in order to obtain experimental groups with an adequate number of animals to be monitored over time, and to start evaluating glucose and insulin tolerance in immediately available Ryr1^{YS/+} mice.



**UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240**

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

- Methods

Male and female mice will be included in this project. 2-months-old YS/+ and WT breeders were crossed to expand the colony. Mice were genotyped by PCR on genomic DNA extracted from the tail tip. To start evaluating the glycaemic phenotype of Ryr1^{YS/+} mice, intraperitoneal glucose and insulin tolerance test (IPGTT and IPITT, respectively) were performed on those available mice whose age ranged between of 2 and 10 months. IPGTT was performed by injecting 2g/Kg of glucose in 17 hours-fasted mice and then measuring blood glucose concentration at the end of fasting period and 30, 60, 90, and 120 minutes following injection; IPITT was performed by injecting 1U/Kg of insulin in 5 hours-fasted mice and then measuring blood glucose concentration at the end of fasting period and 15, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes following injection.

- Results

Since the start of my PhD project at the end of January, the first cohort of animals to be monitored for glycemic phenotype up to 18 months of age was born in early August. The initial glucose and insulin tolerance tests are scheduled for the first half of October. Preliminary tests performed on small groups of 7- and 10-month-old male animals currently housed in the facility have not revealed any significant differences in glucose or insulin tolerance between YS and WT mice.

- Elencare eventuali Pubblicazioni scientifiche: autori, titolo della pubblicazione, nome e numero della rivista, anno di pubblicazione

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**
- Seminari (indicare relatore e data del/i seminario/i. Aggiungere righe se necessario)
 1. **A Charles River-hosted JAX Webinar: Optimizing Research Reproducibility by Minimizing Genetic Drift** Speaker Charles River, online, 20.02.25 **0.5 CFU**
 2. **"Tuning leukocyte migration by atypical chemotactic receptors", organizzato dall'università di Siena, Speaker: Prof. Silvano Sozzani, Università La Sapienza, Roma, a Siena 21/05/25 1 CFU**



**UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240**

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

3. "Exosome-mediated modulation of oxidative stress: molecular mechanisms and therapeutic implications" organizzato da unisi, Speaker: Prof. Sandra Atienzar Aroca, Universidad Europea de Valencia, in presenza 27/05/25 1 CFU
4. "Experimental design assesment virtual workshop", organizzato da NC3Rs, Speaker: Dr. Esther Pearl, online, 20.05.25. 0.5 CFU
5. "Mouse model for metabolic disease: Diabetes, Obesity and Mash" organizzato da Jax and Ozgene Pty Ltd, online 05.06.25 0.5 CFU
6. **DISCLAIMER: AI E VACCINI** organizzato da Il corriere della sera e università di Siena; Speaker: Riccardo Luna, Carlo Cottarelli, Roberto di Pietra, Emilio Giannelli, Rino Rappuoli presso Rettorato il 17.09.25 1 CFU

CFU conseguiti per questa attività: 4.5 CFU

- Soft Skills (indicare nome e data del/i corso/i. Aggiungere righe se necessario)

1. **Non solo mercato. L'UE e il modello sociale europeo**, Organizzato da: Lezione d'europa, Speaker: Lorenzo Mechi e Maurizio Busacca, online il 6/03/25 0.5 CFU
2. **Aprirsi al nuovo, senza timore. La strategia dell'UE per l'Intelligenza artificiale** Organizzato da: Lezione d'europa speaker Vittorio Calaprice, Andrea Orlandini, Online il 13.03/25 0.5 CFU
3. **Siamo ciò che mangiamo". La politica agricola comune: che cos'è e a cosa serve** Organizzato da: Lezione d'europa speaker Angelo Frascarelli, Nicola dall'olio Online il 20.03/25 0.5 CFU
4. **L'Unione europea e la "resilienza idrica"** Organizzato da: Lezione d'europa speaker Costanza Cernusco, Maria Chiara Sole Online il 27.03.25 organizzato da: l'unione europea nel mondo, speaker 0.5 CFU
5. **From a PhD project to Impacting the World"**. Organizzato da: Università degli studi di Siena speaker: dr. Wackernage presso Santa Chiara Lab 20.03.25 1 CFU
6. **I nostri vicini, l'unione europea, il Mediterraneo e le ex repubbliche sovietiche;** organizzato da: Lezioni d'europa, Speaker: Ambasciatore Patrizio Fondi, Giorgio Comai, Online il 10.04.25 0.5 CFU
7. **il Business Plan;** organizzato da: Università di siena Speaker: Dr. Niccolò Fiorini; online 17.06.25 0.5 CFU
8. **Learning Technologically – Esperienze reali e artificiali per la didattica: Moodle** organizzato da: Scientific Responsible TLC Prof. Loretta Fabbri – Università di Siena; Speaker: Fabrizio di Fuccia e Angelica Romeo; online il 18/06/25 0.5 CFU
9. **"Nozioni base sulla tutela della proprietà intellettuale"** organizzato da Università di Siena; Speaker: Dr.ssa Alessandra Romeo; online il 19/06/25 0.5 CFU



**UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240**

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

10. Trasformative learning and problem-posing pedagogies Organizzato da: Università di Siena Speaker: Janette Brunstein, Centro de Excelencia em Ensino e Aprendizagem Transformadora, Mackenzie Presbyterian University, Online il 24.06.25 0.5 CFU
11. Learning Technologically - Esperienze reali e artificiali per la didattica: SLID0 e GOOGLE FORM Organizzato da: Università di Siena, Speaker: Fabrizio di Fuccia e Angelica Lo Sauro; online il 25.06.25 0.5 CFU

CFU conseguiti per questa attività: 06 CFU

- PhD DAY: 10.02.25 presso Università di Pisa 1 CFU
- Partecipazione a congressi (indicare nome e data del/i congressi/i, titolo della/e presentazione-i/poster/abstract, autori) ,

CFU conseguiti per questa attività: 0 CFU

- Eventuali soggiorni in altri laboratori italiani o esteri N/A

- Tabella Riepilogativa CFU **primo anno**

Didattica	Seminari Webinar	Soft Skills	Congressi	PhD Day	TOTALE I ANNO (Inclusi 35 CFU per la ricerca)
12 CFU	4.5 CFU	6.0 CFU	0 CFU	1 CFU	23.5 CFU

U