

**Università degli studi di Siena  
Dottorato di ricerca in Medicina Molecolare  
XXXI Ciclo**

**Dr. Andrea Volta**

***"Characterization of the molecular bases of genetic dyslipidemia to reduce cardiovascular disease"***

**Attività scientifica svolta nel 2°anno di Dottorato  
Anno Accademico 2016/2017**

Nell'ambito del mio progetto di dottorato, in questo secondo anno, ho effettuato la messa a punto della nuova strategia di approccio all'analisi genetica con finalità di ricerca e di applicazione diagnostica per pazienti con sospetta Ipercolesterolemia Familiare (FH). Infatti dopo aver iniziato con la sola analisi del gene *LDLR*, in laboratorio siamo passati ad un'analisi di sequenziamento ad alta produttività (HTS) che prevede l'utilizzo della tecnologia Illumina su strumento MiSeq. Abbiamo scelto un'analisi di targeted sequencing con il disegno di un pannello di 55 geni che include, oltre ai 4 maggiormente coinvolti nella patogenesi di FH (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLR API*) anche altri geni coinvolti in altre forme di dislipidemie, geni ritenuti suscettibili per la forma poligenica della malattia e geni coinvolti nella farmacogenetica dei principali farmaci ipocolesterolemizzanti, in particolare le statine. Il primo sequenziamento HTS è stato applicato a 14 pazienti con sospetta Ipercolesterolemia Familiare (Dutch Score tra 3 e 8) per i quali era stata precedentemente esclusa la presenza di mutazioni causative nel gene *LDLR*. I risultati del sequenziamento ci hanno permesso di identificare nei 14 pazienti analizzati numerose varianti che potrebbero avere un effetto patogenetico o comunque avere un ruolo di fattore di rischio per alterato assetto lipidico o aumentato rischio cardiovascolare. Per alcuni pazienti è stato possibile risolvere il fenotipo patologico grazie a mutazioni note patogenetiche nei principali geni coinvolti in FH, mentre per altri è stato interessante notare la presenza di numerose varianti o polimorfismi, anche ad alta frequenza, già associate in letteratura ad alterazioni del profilo lipidico che potrebbero quindi confermare la predisposizione poligenica alla malattia per alcuni dei pazienti in analisi. I primi dati relativi alla farmacogenetica confermano che l'analisi di geni coinvolti in farmaco resistenza o comparsa di effetti collaterali potrà essere molto utile nella visione di una futura terapia personalizzata.

## **Partecipazione a seminari e conferenze**

- XXIV Congresso nazionale Siset (Società italiana studio emostasi e trombosi), Abano Terme 9-12 Novembre 2016
- 30° Congresso Nazionale Sisa (Società italiana per lo studio dell'arteriosclerosi), Roma 20-22 Novembre 2016
- "Start up and technology transfer" Prof. Lorenzo Zanni e Dott. Francesco Maria Senatore 14-15 Novembre, Siena
- "Intellectual property rights" Dott. Andrea Frosini, Siena 15 Novembre 2016
- "Sistemi di ricerca europei: project design e gestione dei progetti di ricerca" Dott. Giancarlo Pichillo 18 Novembre, Siena
- Convegno regionale Sisa – Regione Toscana "Il rischio cardiovascolare globale: dislipidemia e rischio" Firenze, 16/12/2016
- 77° Congresso Nazionale SIC (Società Italiana di Cardiologia), Roma 18/12/2016
- "Sequenziamento a nanopori: stato dell'arte, applicazioni e sfide" Alberto Magi, Firenze 20 Dicembre 2016
- Settimo corso di genetica cardiovascolare "GeneticArca", Venezia 3 Febbraio 2017
- Prospettive in Cardiologia: I giovani della SIC Tosco-Umbra. Firenze, 6 Ottobre 2017

## **Poster a congressi**

- "**Familial hypercholesterolemia: development of a research and diagnostic approach to the disease**" Andrea Volta, Elena Sticchi, Anna Maria Gori, Elisa Grifoni, Rossella Marcucci, Betti Giusti. XXIV Congresso nazionale Siset (11/12/2016) e 30° Congresso Nazionale Sisa (22/11/2016).
- "**High-Throughput Sequencing (HTS): the new frontiers of nanopore third generation sequencing**" Andrea Volta, Elena Sticchi, Rosina De Cario, Lorenzo Tattini, Alberto Magi, Betti Giusti. XXIV Congresso nazionale Siset (10/11/2016).
- "**Heterozygous Splicing Mutations Associated with Severe Type 1 von Willebrand Disease**" G. Castaman, A. Coppola, A. Volta, A. Kura, S. Linari, L. Pieri, F. Demartis, B. Giusti ISTH Congress, Berlin, 8-13 July 2017

## **Comunicazioni orali a congressi**

- "**Familial hypercholesterolemia: development of a research and diagnostic approach to the disease**" Andrea Volta, Elena Sticchi, Anna Maria Gori, Elisa Grifoni, Rossella Marcucci, Betti Giusti. Convegno Regionale Sisa – Regione Toscana (16/12/2016) e 77° Congresso Nazionale SIC (18/12/2016)
- "**Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia**" Dr. Andrea Volta. Evento organizzato dal Gruppo "Young" del Centro DENOTHE, 26/04/2017
- "**Familial Hypercholesterolemia: Development of a Next Generation Sequencing approach to the disease**" Andrea Volta, Anna Maria Gori, Elisa Grifoni, Rossella Marcucci, Betti Giusti. ESC Congress, Barcelona 28/08/2017

- “**Dislipidemie familiari e rischio cardiovascolare: inquadramento clinico, diagnostica genetico-molecolare, terapia e screening familiare**” Andrea Volta, Elisa Grifoni.

Prospettive in Cardiologia: I giovani della SIC Tosco-Umbra. Firenze, 6 Ottobre 2017

- Tutoraggio lezioni pratiche del corso TECNICHE IN BIOTECNOLOGIE E LABORATORIO DI BIOTECNOLOGIE, Modulo B016876 - TECNICHE IN BIOTECNOLOGIE I, CdL BIOTECNOLOGIE, Università di Firenze.
- Visita presso i laboratori dell’Academic Medical Center di Amsterdam (Prof. GK Hovingh) in vista del periodo di 6 mesi all'estero.
- Correlatore tesi di laurea triennale in Biotecnologie dal titolo: “Caratterizzazione genetico-molecolare dell’Ipercolesterolemia Familiare: analisi di un pannello di 55 geni mediante tecnologia di sequenziamento ad alta produttività Illumina” Università di Firenze.

Firenze, 13 Ottobre 2017

Dr. Andrea Volta

Tutor: Prof.ssa Betti Giusti