



## UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI

### DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E SANITA' PUBBLICA

#### BANDO N. 08 del 23/03/2019

**SELEZIONE PER L'ATTRIBUZIONE DI N. 1 BORSA DI RICERCA DAL TITOLO:**  
"Modulazione della produzione di interferon-gamma e ruolo in linee cellulari derivate da linfoma/leucemie"

#### IL DIRETTORE

- VISTO** lo Statuto dell'Università degli Studi di Cagliari;
- VISTA** la Legge 30.12.2010, n° 240, recante "Norme in materia di organizzazione delle università, di personale accademico e reclutamento, nonché delega del Governo per incentivare la qualità e l'efficienza del sistema universitario", ed in particolare l'art. 18, co.5, lett. f;
- VISTA** la Legge 04.04.2012, n° 35 di "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 9 febbraio 2012, n° 5, recante disposizioni urgenti in materia di semplificazione e di sviluppo" ed in particolare l'art. 49, comma 1, lett. h), che modifica l'art. 18, comma 5, lett. f) della suddetta legge 240/2010;
- VISTO** il Regolamento di Ateneo per il conferimento delle borse di ricerca;
- VISTO** il progetto di ricerca dal titolo "Modulazione della produzione di interferon-gamma e ruolo in linee cellulari derivate da linfoma/leucemie" finanziato dalla Novartis Farma S.p.A. con convenzione stipulata in data 07/03/2019, Responsabile Scientifico prof. Giovanni Caocci, professore associato del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica;
- VISTA** la richiesta del prof. Giovanni Caocci di avvio delle procedure di selezione per il conferimento di n. 1 (una) borsa di ricerca, della durata di MESI 24 (ventiquattro) e dell'importo di €38.734,00 (Euro trentottomilasettecentotrentaquattro/00) lordi comprensivi degli eventuali oneri a carico dell'Ateneo, dal titolo "Modulazione della produzione di interferon-gamma e ruolo in linee cellulari derivate da linfoma/leucemie";
- VISTA** la delibera del C.d.D. in data 19/03/2019 con la quale si approva l'attivazione della borsa di ricerca di cui sopra in base alla citata convenzione;
- ACCERTATA** la copertura finanziaria sul codice progetto: RICALTRO\_CTC\_2019\_CAOCCHI, voce COAN: UA.00.38/A.15.01.02.04.01.01;

#### DISPONE

#### ARTICOLO UNO

(Caratteristiche)

E' indetta la selezione pubblica, per titoli e colloquio, per il conferimento di n. 1 (una) borsa di ricerca con le seguenti caratteristiche:

**Provenienza fondi:** Novartis Farma S.p.A. (convenzione stipulata in data 07/03/2019).

**Progetto:** Modulazione della produzione di interferon-gamma e ruolo in linee cellulari derivate da linfoma/leucemie.

**Durata del progetto:** 24 mesi

**Struttura presso la quale si svolgerà l'attività:** Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica; Azienda Ospedaliera Brotzu, P.O. Businco, S.C. di Ematologia, via Jenner, Cagliari.

**Responsabile Scientifico:** prof. Giovanni Caocci

**Durata:** 24 mesi

**Importo (al lordo degli eventuali oneri a carico dell'Ateneo):** € 38.734,00 (Euro trentottomilasettecentotrentaquattro/00)

**Titolo (Italiano):** Modulazione della produzione di interferon-gamma e ruolo in linee cellulari derivate da linfoma/leucemie.

**Oggetto del programma e/o della specifica ricerca (Italiano):** Le cellule natural killer (NK) svolgono un ruolo importante nella risposta immunitaria contro le cellule tumorali producendo l'interferone gamma (IFN-gamma), oltre ad esibire una funzione citotossica. È stato suggerito che l'IFN-gamma prodotto dalle cellule NK sia coinvolto nella differenziazione delle cellule T helper e quindi nell'attività antitumorale. La compromissione della produzione e della segnalazione dell'IFN è un evento critico nella patogenesi di diverse malattie emato-oncologiche come linfomi o leucemie acute e croniche. L'obiettivo della ricerca è quello di mettere a punto un saggio miniaturizzato per valutare l'efficienza della produzione di IFN-gamma in linee cellulari derivate da linfoma / leucemia (linfoblasti B immaturi di derivazione murina WEHI-231 ATCC CRL-1702) e un saggio gene-reporter a doppio segnale Renilla/Luciferasi, in grado di quantificare l'induzione IFN-gamma mediata dagli elementi del sito di attivazione dell'interferone gamma (GAS), che sono brevi tratti di DNA, originariamente definiti come un requisito fondamentale per l'induzione trascrizionale rapida dei geni in risposta all'IFN-gamma.

Il complesso proteico che lega le sequenze GAS nelle cellule trattate con IFN-gamma, il fattore di attivazione dell'interferone gamma (GAF), è un dimero di Stat1, il prototipo di una famiglia di fattori di trascrizione responsivi alle citochine, i trasduttori di segnale e gli attivatori della trascrizione. Ad oggi sono note sette diversi Stat (escluse le forme ottenute da splicing alternativi o elaborate), sei dei quali riconoscono la stessa piccola sequenza di consenso palindromico TTCN2-4 GAA, che definisce un elemento GAS. Poiché uno o più Stat prendono parte alla segnalazione nucleare in risposta alla maggior parte delle citochine o dei fattori di crescita, la sequenza GAS è passata dall'essere considerata come un sito specifico per GAF attivato da IFN a diventare il segnale nucleare finale delle vie di segnalazione Jak-Stat. Pertanto, gli elementi GAS svolgono un ruolo chiave nella specificità dell'espressione genica indotta da citochine.

Questo test sarà una piattaforma utile per studiare l'alterazione del sistema in presenza di fattori che dovrebbero svolgere un ruolo critico nella patogenesi delle patologie emato-oncologiche linfomatose e leucemiche come i componenti degli oncovirus.

La produzione di IFN gamma sul surnatante verrà analizzata anche con metodo citofluorimetrico.

Per valutare gli effetti dell'IFN gamma prodotto, verranno utilizzate cellule murine embrionali transfettate transitoriamente con un gene reporter della luciferasi guidato dal promotore dei GAS. La trascrizione di GAS sarà quantificata da un segnale luminescente.

Per adattare questo sistema a testare un numero elevato di diverse condizioni sperimentali, metteremo a punto il saggio perché possa essere eseguito in piastre da 96 pozzetti, ottimizzando il dosaggio e analizzando diversi parametri. Il sistema verrà convalidato calcolando il fattore Z0 e Z, indicativi di prestazioni robuste.

Il sistema verrà utilizzato per quantificare l'inibizione del segnale interferonico in seguito all'esposizione a componenti virali e verrà poi valutata l'inibizione della crescita clonale di linee cellulari derivate da linfoma/leucemia.

**Titolo (Inglese):** Modulation of interferon-gamma production and role in lymphoma/leukemia derived cells.

**Oggetto del programma e/o della specifica ricerca (Inglese).** Natural killer (NK) cells play an important role in immune response against cancer cells by producing interferon gamma (IFN-gamma) as well as exhibiting cytotoxic function. IFN-gamma produced by NK cells has been suggested to be involved in differentiation of T helper cells and thus in antitumor activity. The impairment of IFN production and signaling is a critical event in the pathogenesis of several hemato-oncologic diseases as lymphomas or acute and chronic leukemias. Therefore we aim to establish a miniaturized assay to assess the efficiency of IFN-gamma production in derived lymphoma/leukemia cells (immature B lymphoblast from mouse WEHI-231 ATCC CRL-1702) and develop a miniaturized dual signal firefly and Renilla luciferase cell-based assay able to quantify IFN-gamma mediated induction of Gamma interferon activation site (GAS) elements, that are short stretches of DNA, originally defined as a requirement for the rapid transcriptional induction of genes in response to interferon-gamma (IFN-gamma).

The protein complex binding to GAS sequences in IFN-gamma-treated cells, the gamma interferon activation factor (GAF), is a dimer of Stat1, the prototype of a family of cytokine-responsive transcription factors, the signal transducers and activators of transcription. To date, seven different Stats are known (excluding alternatively spliced or processed forms), six of which recognize the same small palindromic consensus sequence TTCN2-4 GAA that defines a GAS element. Because one or several Stats take part in nuclear signaling in response to most cytokines or growth factors, the GAS sequence has changed from being viewed as a specific site for IFN-activated GAF to becoming the general nuclear end of the Jak-Stat

signaling pathways. Therefore GAS elements play a key contribution to the specificity of cytokine-induced gene expression.

This assay will be a useful platform to investigate the alteration of the system in presence of factors supposed to play a critical role in pathogenesis of Lymphoma/leukemia diseases such as oncoviruses' components.

The gamma IFN production will be also analyzed and quantified also by a cytofluorimetric assay.

To assess the effects of gamma IFN, murine Embryonic Kidney cells were transiently transfected with a luciferase reporter gene construct driven by the promoter of GASs. GASs transcription will be quantified by a luminescent signal.

To adapt this system to test a large number of conditions, we performed it in 96-well plates; optimized the assay analyzing different parameters; and validated the system by calculating the Z0- and Z-factor, which is indicative of robust assay performance.

We will use HEK293T cells implementing the protocol established for quantification of Virus Inhibition of IFN Signaling and evaluate clonal growth inhibition of lymphoma/leukemia derived cells.

## **ARTICOLO DUE**

(Requisiti per l'accesso, incompatibilità)

Possono partecipare alla selezione i candidati che alla data di scadenza del termine utile per la presentazione della domanda di partecipazione, sono in possesso dei seguenti requisiti:

- a) Laurea specialistica/magistrale in: Medicina o Biologia;

La partecipazione alla selezione è libera, senza limitazioni in relazione alla cittadinanza.

La borsa di ricerca non è cumulabile con altre borse a qualsiasi titolo conferite, tranne con quelle concesse da Istituzioni nazionali o straniere utili ad integrare, con soggiorni all'estero, l'attività del borsista.

La borsa di ricerca è incompatibile con la frequenza di corsi di dottorato di ricerca con borsa e di specializzazione medica, in Italia e all'estero.

La borsa di ricerca è incompatibile con rapporti di lavoro subordinato, fatta salva la possibilità che il borsista venga collocato in aspettativa senza assegni.

La borsa di ricerca è incompatibile con attività di lavoro autonomo, anche parasubordinato, fatta salva l'ipotesi in cui:

- a) tale attività sia dichiarata dal Responsabile Scientifico compatibile con l'esercizio dell'attività di formazione di cui alla borsa di ricerca;
- b) non comporti conflitto di interessi con la specifica attività di formazione svolta dal borsista;
- c) non rechi pregiudizio all'Università, in relazione alle attività svolte;
- d) tale attività risulti residuale in termini di tempo rispetto a quella di formazione di cui alla borsa di ricerca.

La durata complessiva dei rapporti instaurati con i titolari di borsa, assegno di ricerca di cui all'art. 22 della L. 240/2010 e contratti di cui all'art. 24 L. 240/2010 non può superare i dodici anni, anche non continuativi. Ai fini della durata dei predetti rapporti non rilevano i periodi trascorsi in aspettativa per maternità o per motivi di salute secondo la normativa vigente.

## **ARTICOLO TRE**

(Domanda di partecipazione)

Le domande di ammissione alla selezione, redatte su carta semplice secondo lo schema in **Allegato A** potranno essere inviate, in alternativa:

- con consegna a mano presso la Segreteria Amministrativa del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, sita in Cittadella Universitaria, Blocco I, Asse Medicina, piano zero, S.S. 554 bivio per Sestu, 09042 Monserrato (prov. Cagliari), dalle ore 9.00 alle ore 13.00 dal lunedì al venerdì esclusi giorni festivi;

- all'indirizzo PEC: protocollo@pec.unica.it;

- tramite raccomandata con ricevuta di ritorno o altro servizio di corriere tracciabile, al richiamato indirizzo della Segreteria Amministrativa del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica;

**improrogabilmente entro il 10 APRILE 2019.**

Non si terrà conto delle domande pervenute oltre il termine di scadenza.

Alla domanda il candidato dovrà allegare:

- a) **autocertificazione relativa al luogo di nascita, cittadinanza, residenza, codice fiscale e alla insussistenza delle situazioni di incompatibilità** di cui all'art. 2 del presente bando;
- b) **curriculum formativo e professionale;**
- c) **dichiarazione sostitutiva di certificazioni**, rilasciata ai sensi del D.P.R. 28.12.2000, n° 445, relativamente al possesso dei titoli valutabili, redatta secondo lo schema in All. B, con tutti gli elementi richiesti;
- d) **pubblicazioni**, allegate in copia originale, ovvero in copia fotostatica con allegata dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà attestante la conformità all'originale (All. C), rilasciata ai sensi del D.P.R. 28.12.2000, n. 445;
- e) se i titoli di studio richiesti per l'accesso sono stati conseguiti all'estero, **copia del provvedimento di riconoscimento** che ne attesta la validità in Italia. Nel caso in cui detto riconoscimento non sia ancora stato effettuato, l'equivalenza verrà valutata, unicamente ai fini dell'ammissione del candidato alla selezione, dalla Commissione Giudicatrice;
- f) **fotocopia fronte/retro di un documento di identità in corso di validità;**
- g) **elenco** in carta libera dei documenti e dei titoli presentati in allegato alla domanda.

Sulla busta il candidato dovrà riportare:

**Cognome e nome, recapito;**

**Domanda di partecipazione BANDO N. 08-2019**

**Responsabile scientifico:** prof. Giovanni Caocci

Non verranno presi in considerazione i titoli presentati a questa Amministrazione oltre il termine utile per la presentazione delle domande di partecipazione alla selezione.

#### **ARTICOLO QUATTRO**

(Commissioni giudicatrici e selezione dei candidati)

La Commissione giudicatrice è nominata, ai sensi dell'art. 5, comma 1 del Regolamento d'Ateneo, con Disposizione Direttoriale, ed è composta di norma, da tre docenti di ruolo afferenti a settori scientifico disciplinari affini alla tematica della ricerca. La Commissione giudicatrice può altresì essere integrata da uno o più componenti designati dal soggetto finanziatore in qualità di esperti.

La Commissione giudicatrice, verificati i requisiti di ammissione, definisce preliminarmente le modalità e i criteri di valutazione dei titoli previsti nel bando ed il punteggio minimo per l'ammissione al colloquio, disponendo di 100 punti, di cui 60 punti per la valutazione dei titoli e 40 per la valutazione del colloquio.

La selezione avviene mediante la valutazione preliminare dei titoli presentati da ciascun candidato con l'attribuzione del relativo punteggio, ed in un successivo colloquio volto ad accertare l'idoneità dei candidati ammessi.

I candidati, per sostenere la prova, dovranno esibire un valido documento di riconoscimento.

Sono titoli valutabili:

- a) Specializzazione in Ematologia: 10 punti;
- b) Partecipazione a progetti di ricerca in oncoematologia: fino a 30 punti;
- c) Pubblicazioni scientifiche relative alla oncoematologia: fino a 20 punti;

**Il colloquio specialistico si terrà in data 11/04/2019 alle ore 13.00 presso la Direzione della S.C. di Ematologia, P.O. Businco, via Jenner, Cagliari.**

Al termine dei lavori valutativi, la commissione compilerà la relativa graduatoria di merito sulla base della somma dei punteggi riportati da ciascun candidato rispettivamente nella valutazione dei titoli e nel colloquio. A parità di punteggio prevale il candidato più giovane.

Gli esiti della selezione sono pubblicati nel sito web del Dipartimento, sezione Atti Amministrativi>Bandi e Selezioni, all'indirizzo [https://www.unica.it/unica/it/dip\\_scienzemedsanpub\\_17.page](https://www.unica.it/unica/it/dip_scienzemedsanpub_17.page).

### **ARTICOLO CINQUE**

(Conferimento della borsa di ricerca, avvio e conclusione dell'attività)

Gli atti sono approvati con Disposizione Direttoriale, previo accertamento dei requisiti richiesti, e pubblicati sul sito web del Dipartimento.

La data di inizio e le modalità di svolgimento dell'attività di ricerca presso la struttura universitaria di riferimento, alla quale il borsista ha diritto di accedere con l'obbligo di osservarne le norme regolamentari e di sicurezza, devono essere concordate con il Responsabile scientifico in accordo con il Direttore del Dipartimento.

Il titolare della borsa è tenuto a stipulare adeguata polizza assicurativa personale obbligatoria sia contro il rischio di infortuni verificatisi durante il periodo di presenza presso le strutture universitarie, ovvero presso strutture esterne presso le quali il borsista è stato previamente autorizzato dal Responsabile Scientifico a svolgere la propria attività, sia per la responsabilità civile verso terzi, eventualmente derivanti dai danni a persone o cose provocati dal medesimo, copia della quale dovrà essere consegnata all'amministrazione alla data di inizio delle attività di ricerca presso questa università.

Il pagamento della borsa di ricerca è effettuato in rate mensili posticipate.

L'attività del borsista deve concludersi entro e non oltre la data di scadenza del progetto di ricerca indicata all'art. 1

Al termine del periodo previsto per l'esecuzione della ricerca, il borsista, è tenuto a presentare al Direttore del Dipartimento, una dettagliata relazione sull'attività svolta e sui risultati conseguiti, preventivamente approvata dal Responsabile Scientifico.

Il godimento della presente borsa di ricerca non determina l'instaurazione di un rapporto di lavoro, non dà luogo a trattamenti previdenziali, a valutazioni ai fini di carriere giuridiche ed economiche, né a riconoscimenti automatici ai fini previdenziali.

### **ARTICOLO SEI**

(Trattamento dei dati personali)

L'Università degli Studi di Cagliari è titolare del trattamento dei dati personali ai sensi delle norme del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, e del Codice in materia di protezione dei dati personali D. Lgs. 196/2003, nel rispetto della dignità umana, dei diritti e delle libertà fondamentali della persona. L'informativa sul trattamento dati per la categoria di interessato "Cittadini" è pubblicata sul sito [https://www.unica.it/unica/it/utility\\_privacy.page](https://www.unica.it/unica/it/utility_privacy.page)

Ai sensi di quanto disposto dall'art. 5 della legge 7 agosto 1990, n.- 241, il responsabile della procedura selettiva di cui al presente bando è il Segretario Amministrativo del Dipartimento, dott. Maurizio Loi. I candidati hanno facoltà di esercitare il diritto di accesso agli atti del procedimento concorsuale secondo le modalità previste dal D.P.R. 184 del 12.4.2006 (Regolamento recante disciplina in materia di accesso ai documenti amministrativi).

### **ARTICOLO SETTE**

(Pubblicità e norme di salvaguardia)

Il presente bando verrà pubblicato sul sito internet dell'Ateneo ([www.unica.it](http://www.unica.it)) e sul sito del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica. Per quanto non specificato nel presente bando, si fa riferimento alle norme contenute nella L. 240/2010 e nel vigente Regolamento per la disciplina delle Borse di Ricerca di questa Università.

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO  
Prof. Giorgio La Nasa