



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E SANITA' PUBBLICA

BANDO N. 19 del 30/11/2020

SELEZIONE PER L'ATTRIBUZIONE DI N. 1 BORSA DI RICERCA DAL TITOLO:
"Correlazione tra biomarker molecolari e metabolomica in Emopatologie"

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

- RICHIAMATO** il progetto di ricerca dal titolo "Correlazione tra biomarker molecolari e metabolomica in Emopatologie" finanziato dalla Amgen S.r.l. dalla Celgene S.r.l., Responsabile Scientifico prof. Giorgio La Nasa, professore ordinario del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica;
- VISTO** lo Statuto dell'Università degli Studi di Cagliari, emanato con D.R. n° 339 del 27.03.2012, e successive modifiche ed integrazioni;
- 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* di cui al D.R. n° 209 del 12.11.2015;
- VISTA** la richiesta di avvio della procedura di selezione per il conferimento di n. 1 (una) borsa di ricerca, della durata di MESI 6 (sei) e dell'importo di € 6.000,00 (Euro seimila/00) lordi comprensivi degli eventuali oneri a carico dell'Ateneo, dal titolo "Correlazione tra biomarker molecolari e metabolomica in Emopatologie";
- VISTA** la necessità e l'urgenza di procedere all'attivazione della borsa di ricerca, anche in considerazione della rinuncia della precedente borsista impegnata nel progetto;
- ACCERTATA** la disponibilità di budget sul codice progetto: RICALTRO_CTC_2019_LA_NASA, 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: Finanziamento Amgen S.r.l. e Celgene S.r.l.

Progetto: Correlazione tra biomarker molecolari e metabolomica in Emopatologie

Data di scadenza del progetto: 30/06/2021.

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. Giorgio La Nasa

Durata: 6 mesi

Importo (al lordo degli eventuali oneri a carico dell'Ateneo): € 6.000,00 (Euro seimila/00)

Titolo (Italiano): Correlazione tra biomarker molecolari e metabolomica in Emopatologie.

Oggetto del programma e/o della specifica ricerca (Italiano):

Nonostante i notevoli progressi osservati nell'ultimo decennio nel trattamento delle emopatologie (leucemia mieloide acuta e cronica (AML, CML) e mieloma multiplo (MM), gli effetti cardiovascolari (CvE) indesiderati causati dai farmaci utilizzati nel trattamento di queste patologie rappresentano ancora una sfida importante. Tra quelli più gravi si riscontrano: insufficienza ventricolare sinistra, ischemia miocardica, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie, pericardite, miocardite, ipertensione e tromboembolia. Le antracicline sono potenti agenti antitumorali utilizzati nelle AML. L'uso di questi farmaci è, tuttavia, limitato dal rischio di sviluppare insufficienza cardiaca congestizia potenzialmente fatale.

La cardiotoxicità indotta dalle antracicline (AIC) è potenzialmente fatale e può compromettere significativamente la qualità di vita del paziente; essa aumenta in maniera esponenziale con la dose cumulativa ed è ulteriormente esacerbata dall'aggiunta di altri farmaci in regimi di associazione (ad esempio, trastuzumab in pazienti con neoplasie mammarie). Un'ipotesi importante riguardante la fisiopatologia dell'AIC è che il danno cardiaco sia causato dallo stress ossidativo attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). La suscettibilità dei pazienti all'AIC varia ampiamente e correla in modo significativo con l'avanzare dell'età. Altri agenti chemioterapici come mitoxantrone, e ciclofosfamide possono causare cardiotoxicità inducendo disfunzione mitocondriale, simile a quella osservata con antracicline. Di particolare interesse risultano gli inibitori di tirosin chinasi (TKI) utilizzati nel trattamento della CML. L'incidenza di eventi Cv, come coronaropatia, ischemia cerebrale, e malattia arteriosa periferica è più marcata nei pazienti in terapia con TKI di seconda e terza generazione. Diverse cellule bersaglio possono essere coinvolte nei cambiamenti metabolici e negli eventi avversi Cv mediati da TKI. Tali effetti potrebbero essere provocati da una azione diretta dei farmaci sulle cellule vascolari. Secondo recenti studi vi sarebbe un loro ruolo nel favorire un effetto pro aterogeno sulle cellule endoteliali vascolari. Inoltre gli effetti di queste molecole non sarebbero confinati solo alle cellule endoteliali, ma sembrerebbero interessare anche cellule quali macrofagi, cellule muscolari e mast cells, il cui danno concorrerebbe alla genesi degli eventi Cv. Anche altri nuovi farmaci in patologie quali il MM possono avere una potenziale attività cardiotossica, come il Carfimizomib.

La Metabolomica (MBS) è lo studio del profilo completo dei metaboliti a basso peso molecolare (< 1500 Dalton) in un organismo e può fornire una panoramica metabolica, non solo risultante da cambiamenti nell'espressione di geni e RNA, ma anche come risultato di attività proteica e fattori ambientali, comprese le terapie nutrizionali e farmacologiche. È stato dimostrato che la MBS ha un impatto sostanziale sullo studio di varie malattie cardiovascolari e il numero di studi sulla sua applicazione è in costante crescita.

La parte finale del progetto verterà sullo studio di marcatori di biologia molecolare correlabili ai fingerprint individuati.

Attività previste:

- Verificare l'utilità della metabolomica nel riconoscere specifici pattern metabolici associati a un danno cardiovascolare preclinico e nel chiarire le pathway coinvolte. Raccolta di campioni di sangue in emopatologie (AML, CML, MM);
- Il prelievo di sangue periferico (3-5ml) in eparina andrà centrifugato a 4500 RPM per 15', il surnatante recuperato sarà stoccato in eppendorf da 2 ml e conservato a -80°C. Il residuo verrà conservato per ulteriori indagini molecolari, sempre a -80°C.
- Registrazione su database di eventuali eventi Cv nei pazienti con AML, CML e MM
- Identificare un pattern metabolico (fingerprint) in grado di identificare le prime alterazioni adattive suggestive di cardiotoxicità in corso o incipiente;
- Studio di marcatori di biologia molecolare correlabili ai fingerprint individuati.

Obiettivi da raggiungere:

Discreta padronanza della tecnica di biologia molecolare; discreta padronanza della realizzazione di database e di analisi statistica.

Titolo (Inglese): Correlation between molecular biomarkers and metabolomics in Hemopathologies.

Oggetto del programma e/o della specifica ricerca (Inglese).

Despite the remarkable progress observed in the last decade in the treatment of hemopathologies (acute and chronic myeloid leukemia (AML, CML) and multiple myeloma (MM), the undesirable cardiovascular effects (CvE) caused by the drugs used in the treatment of these pathologies still represent a challenge. Among the most serious are found: left ventricular failure, myocardial ischemia, prolongation of the QT interval, arrhythmias, pericarditis, myocarditis, hypertension and thromboembolism. Anthracyclines are powerful anticancer agents used in AMLs. It is, however, limited by the risk of developing potentially fatal congestive heart failure.

Anthracycline-induced cardiotoxicity (AIC) is potentially fatal and can significantly compromise the patient's quality of life; it increases exponentially with the cumulative dose and is further exacerbated by the addition of other drugs in association regimens (eg, trastuzumab in patients with breast cancers). An important hypothesis concerning the pathophysiology of AIC is that cardiac damage is caused by oxidative stress through the generation of reactive oxygen species (ROS). Patients' susceptibility to AIC varies widely and correlates significantly with advancing age. Other chemotherapeutic agents such as mitoxantrone, and cyclophosphamide can cause cardiotoxicity by inducing mitochondrial dysfunction, similar to that observed with anthracycline. are the tyrosine kinase (TKI) inhibitors used in the treatment of CML. The incidence of CV events, such as coronary artery disease, cerebral ischemia, and peripheral arterial disease is more pronounced in patients receiving second and third generation TKI. Several target cells may be involved in metabolic changes and in TKI-mediated CV adverse events. These effects could be caused by a direct action of the drugs on vascular cells. According to recent studies there would be a role in promoting a pro-atherogenic effect on vascular endothelial cells. Furthermore the effects of these molecules would not be confined only to endothelial cells, but they would also seem to affect cells such as macrophages, muscle cells and mast cells, whose damage would contribute to the genesis of CV events. Other new drugs in diseases such as MM may also have a potential cardiotoxic activity, such as Carlfizomib.

Metabolomics (MBS) is the study of the complete profile of low molecular weight metabolites (<1500 Daltons) in an organism and can provide a metabolic overview, not only resulting from changes in gene expression and RNA, but also as a result of protein activity and environmental factors, including nutritional and pharmacological therapies. It has been shown that MBS has a substantial impact on the study of various cardiovascular diseases and the number of studies on its application is constantly growing.

The final part of the study will analyze a correlation between metabolomic fingerprints and molecular target.

- Verify the usefulness of metabolomics in recognizing specific metabolic patterns associated with preclinical cardiovascular damage and in clarifying the pathways involved. Collection of blood samples in hemopathologies (AML, CML,MM);

- The collection of peripheral blood (3-5 ml) in heparin should be centrifuged at 4500 RPM for 15 ', the recovered supernatant will be stored in 2 ml eppendorf and stored at -80 * C. The residue will be preserved for further molecular investigations, always at - 80 * C.

- Recording on database of eventual CV events in patients with AML, CML and MM

- Identify a metabolic pattern (fingerprint) able to identify the first adaptive alterations suggestive of ongoing or incipient cardiotoxicity;

- use of the Global Longitudinal Strain (GLS) derived from the Speckle Tracking echocardiography (STE) and the endothelial flow reserve (Flow Mediated Dilation, FMD) to assess myocardial and vascular damage respectively: they could provide continuous variables that can be used in the metabolomic analysis for "trace" the metabolites related to cardiovascular lesions induced by chemotherapy

- Analyze molecular target.

Good skill in the molecular biology analysis technique; good skill in database creation and statistical analysis.

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 triennale o diploma di laurea (ante D.M. 509/99) in: Scienze Biologiche.

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 unicamente a mezzo posta elettronica certificata all'indirizzo protocollo@pec.unica.it,

improrogabilmente entro il 20 DICEMBRE 2020.

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.

Nell'oggetto della PEC il candidato dovrà riportare:

Domanda di partecipazione BANDO N. 19-2020 - Responsabile scientifico: prof. Giorgio La Nasa

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) Comprovata esperienza in attività diagnostica presso centri di diagnosi e cura delle malattie emato-oncologiche: fino a 30 punti;
- b) Partecipazione a progetti di ricerca clinica in oncoematologia: fino a 15 punti;
- c) Pubblicazioni scientifiche inerenti: fino a 5 punti;
- d) Dottorato di ricerca: fino a 10 punti.

Il colloquio specialistico si svolgerà in modalità telematica via Skype, in data 21/12/2020, ore 12.00.

Dopo tre tentativi di avvio della connessione nella data e orario concordato, il candidato si considera non presentato.

Saranno inviate comunicazioni sulle modalità di connessione all'indirizzo email indicato nella domanda di partecipazione.

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.

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 e diritto di accesso agli atti)

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

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) 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

Firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.Lgs. n. 82/2005