



## DECRETO RETTORALE

### Allegato 1

**Bando di concorso per l'attribuzione di 1 assegno per lo svolgimento di attività di ricerca presso l'Università degli Studi di Udine dal tema "Caratterizzazione del microambiente del tumore ovarico: l'interferenza con i circuiti epigenetici di auto-rinnovamento incentrati su OCT4 e il suo pseudogene" SSD: BIOS-10/A (responsabile scientifica, Roberta Benetti)**

**Assegno di ricerca finanziato a valere sulle risorse del progetto PRIN 2022 - Prot. n. 2022KWLYAL**

#### Art. 1

È indetta una selezione per l'attribuzione di 1 assegno presso l'Università degli Studi di Udine per lo svolgimento dell'attività di ricerca individuabile nell'Allegato A che costituisce parte integrante e sostanziale del presente bando.

L'assegno di ricerca è collegato al progetto di ricerca sul quale grava ed è subordinato alla relativa copertura finanziaria.

L'assegno può essere rinnovato con il vincitore in conformità con quanto previsto dall'art. 22 della Legge 30 dicembre 2010, n. 240 (nel testo previgente al D.L. 30 aprile 2022, n. 36, convertito con modificazioni dalla L. 29 giugno 2022, n. 79) e dal Regolamento dell'Università degli Studi di Udine per il conferimento di assegni di ricerca emanato con Decreto rettorale 31 marzo 2021, n. 182, in presenza di valutazione positiva del responsabile scientifico sull'attività svolta dall'assegnista, adeguata motivazione scientifica e relativa copertura finanziaria, nei limiti di quanto stabilito al successivo art. 3, lett. b) e c).

L'assegno di ricerca non attribuisce al vincitore alcun diritto in ordine all'accesso ai ruoli dell'Università.

Eventuali comunicazioni personali ai candidati relative alla presente selezione saranno trasmesse esclusivamente all'indirizzo di posta elettronica indicato in sede di iscrizione alla selezione.

#### Art. 2

Le attività oggetto dell'assegno di ricerca di cui al presente bando di concorso ed i requisiti di ammissione sono indicati e descritti nell'Allegato A. La mancanza dei requisiti di ammissione al momento della presentazione della domanda comporta l'**esclusione** del candidato dalla selezione.

Il possesso del titolo di dottore di ricerca o titolo equivalente conseguito all'estero o, per i soli settori interessati, del titolo di specializzazione di area medica corredato da un'adeguata produzione scientifica, costituisce requisito preferenziale ai fini dell'attribuzione dell'assegno oggetto della presente selezione, qualora non sia stato previsto quale requisito di ammissione.

La Commissione giudicatrice valuta, ai fini della sola ammissione al concorso, l'idoneità del titolo di studio conseguito all'estero fatta salva la valutazione del titolo di specializzazione di area medica a cui si applica l'art. 38, comma 3.1, del D. Lgs 165/2001 e successive modifiche e integrazioni e la normativa comunitaria in materia.

## DECRETO RETTORALE

La Commissione procede alla valutazione del titolo di studio conseguito all'estero in base alla relativa documentazione allegata alla domanda di partecipazione alla selezione e può escludere il candidato qualora la documentazione presentata non fornisca elementi sufficienti per la valutazione.

I candidati sono invitati pertanto ad allegare tutta la documentazione in loro possesso relativa al proprio titolo al fine di fornire alla Commissione elementi sufficienti per la valutazione della propria posizione.

I candidati sono ammessi alla selezione con riserva e la loro esclusione, per difetto dei requisiti prescritti, può essere disposta in qualsiasi momento con motivato provvedimento.

### Art. 3

L'assegnazione di ricerca di cui al presente bando non può essere conferita:

- a) ai dipendenti delle Università e ai soggetti di cui all'art. 22, comma 1, della Legge 30 dicembre 2010, n. 240 (nel testo previgente al D.L. 30 aprile 2022, n. 36, convertito con modificazioni dalla L. 29 giugno 2022, n. 79);
- b) a coloro che hanno già usufruito di assegni di ricerca ex Legge 30 dicembre 2010, n. 240 per il periodo massimo consentito dalla normativa, ad esclusione del periodo in cui l'assegnazione è stata fruita in coincidenza con il dottorato di ricerca, nel limite massimo della durata legale del relativo corso;
- c) a coloro che hanno già usufruito di assegni di ricerca e di contratti di ricercatore a tempo determinato ex Legge 30 dicembre 2010, n. 240 per complessivi 12 anni anche non continuativi;
- d) a coloro che hanno un grado di parentela o di affinità, fino al quarto grado compreso, con:
  - il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Università degli Studi di Udine;
  - il responsabile scientifico o un professore/ricercatore appartenente al dipartimento o alla struttura d'interesse sede dell'attività dell'assegnazione di ricerca.

L'assegnazione di ricerca di cui al presente bando non può essere cumulata:

- a) con borse di studio a qualsiasi titolo conferite, tranne che con quelle concesse da istituzioni nazionali o straniere utili ad integrare, con soggiorni all'estero, l'attività di formazione o di ricerca dell'assegnista;
- b) con altri assegni di ricerca;
- c) con rapporti di lavoro dipendente ancorché in regime di *part time*, fatto salvo quanto previsto dalla normativa per i dipendenti di pubbliche amministrazioni.

La titolarità dell'assegnazione di cui al presente bando è inoltre incompatibile con la contemporanea frequenza di corsi di laurea, laurea magistrale, dottorato di ricerca con borsa e specializzazione medica, in Italia e all'estero.

Non possono accedere alla selezione coloro i quali abbiano riportato condanne penali che abbiano comportato, quale sanzione accessoria, l'interdizione dai pubblici uffici ovvero l'incapacità di contrarre con la pubblica amministrazione.

## DECRETO RETTORALE

### Art. 4

I candidati devono presentare, con le modalità descritte nel successivo art. 5, apposita domanda di partecipazione alla selezione, debitamente sottoscritta in modalità autografa o digitale. La domanda priva di sottoscrizione comporterà l'**esclusione** del candidato, tranne nel caso di accesso mediante utilizzo di Sistema Pubblico di Identità Digitale (SPID) nel qual caso la sottoscrizione non sarà necessaria.

La domanda di partecipazione dovrà essere caricata nella sua interezza (vale a dire in ogni sua pagina) **pena esclusione** del candidato alla selezione.

Alla domanda di partecipazione alla selezione, i candidati dovranno allegare **a pena di esclusione**:

1. il *curriculum* scientifico professionale in lingua italiana o inglese o nell'eventuale ulteriore lingua indicata nell'Allegato A, dove siano evidenziate le attitudini del candidato idonee allo svolgimento e alla realizzazione del programma della ricerca;
2. copia del documento di identità o di altro documento di identificazione in corso di validità. I cittadini di Stati non appartenenti all'Unione Europea dovranno obbligatoriamente allegare copia del passaporto;
3. limitatamente ai cittadini di Stati non appartenenti all'Unione Europea soggiornanti o autorizzati a soggiornare in Italia, copia del permesso di soggiorno o dell'autorizzazione a soggiornare in Italia;
4. per i candidati che non possono autocertificare alle condizioni di seguito riportate, la documentazione attestante il possesso del titolo accademico previsto per l'ammissione alla selezione. L'eventuale possesso di un titolo accademico superiore non esonera il candidato dal produrre tale documentazione che, se mancante, comporterà la sua esclusione:
  - **I candidati cittadini italiani o di uno Stato appartenente all'Unione Europea** dovranno presentare una dichiarazione sostitutiva di certificazione e eventualmente di atto notorio relativamente al possesso del titolo accademico previsto per l'ammissione (con indicazione del titolo accademico, istituzione accademica erogante, anno di conseguimento, votazione conseguita) e alle pubblicazioni e altri titoli posseduti, indicando per ciascuno di essi tutti gli elementi identificativi necessari alla valutazione da parte della Commissione. **La domanda di partecipazione vale quale dichiarazione sostitutiva di certificazione del titolo accademico dichiarato.** Qualora l'oggetto della dichiarazione sostitutiva non risulti ben identificato per la natura, la durata, la collocazione temporale e per l'ente interessato, la Commissione esaminatrice non ne terrà conto. L'Amministrazione si riserva la facoltà di procedere ad idonei controlli circa la veridicità del contenuto delle dichiarazioni rese; in caso di falsa dichiarazione sono applicabili le disposizioni previste dall'art. 76 del D.P.R. n. 445/2000 e dagli artt. 483, 485, e 486 del codice penale. L'Università non terrà conto di eventuali certificati allegati da candidati cittadini italiani o di uno Stato appartenente all'Unione Europea.
  - **I cittadini di uno Stato non appartenente all'Unione Europea** dovranno presentare documenti e titoli in lingua italiana o inglese o nell'eventuale ulteriore lingua indicata nell'Allegato A, pena l'esclusione dalla selezione o, a seconda del caso, la loro mancata valutazione.  
I documenti e i titoli, originariamente in lingua diversa, devono essere accompagnati da una traduzione, effettuata dal candidato sotto la sua responsabilità, in italiano o in inglese o nell'eventuale ulteriore lingua indicata nell'Allegato A. Con riferimento alla sola tesi, la traduzione può limitarsi ad un *abstract* esteso.
  - **I cittadini di uno Stato non appartenente all'Unione Europea regolarmente soggiornanti in Italia** possono utilizzare le dichiarazioni sostitutive di certificazione solo relativamente a stati, qualità personali o fatti certificabili o attestabili da soggetti pubblici italiani, fatte salve le speciali disposizioni contenute nelle leggi e nei regolamenti concernenti la disciplina dell'immigrazione e la condizione dello straniero.

## DECRETO RETTORALE

- **I cittadini di Stati non appartenenti all'Unione Europea autorizzati a soggiornare in Italia** possono utilizzare le predette dichiarazioni sostitutive nei casi in cui la produzione delle stesse avvenga in applicazione di convenzioni internazionali fra l'Italia ed il Paese di provenienza del dichiarante.

I candidati potranno inoltre allegare alla domanda di partecipazione ai fini valutativi le pubblicazioni e ogni altro titolo ritenuto utile a comprovare la propria qualificazione in relazione al programma di ricerca descritto nell'Allegato A e ad attestare l'eventuale attività di ricerca svolta presso soggetti pubblici e/o privati (con indicazione della decorrenza e durata). Le modalità di presentazione sono analoghe a quelle indicate al punto 4 del precedente paragrafo.

Vengono valutati solo i titoli posseduti dal candidato alla data di presentazione della domanda di selezione e presentati secondo le modalità di cui all'art. 5.

L'eventuale esclusione dalla procedura selettiva per mancanza dei requisiti di ammissibilità, per assenza dei documenti obbligatori, per mancata sottoscrizione della domanda di partecipazione alla selezione o per presentazione della domanda stessa con modalità diverse da quella prevista dal presente bando sarà comunicata agli interessati esclusivamente mediante messaggio di posta elettronica all'indirizzo e-mail indicato nella domanda di partecipazione alla selezione.

### Art. 5

Le iscrizioni alla presente selezione inizieranno il 5 luglio 2024 ore 14:00 (ora italiana) e termineranno il 3 settembre 2024 ore 14:00 (ora italiana).

La domanda di partecipazione alla selezione deve essere compilata, pena esclusione, utilizzando l'apposita procedura *online*, disponibile all'indirizzo web: <https://pica.cineca.it/>.

Per coloro che non hanno già un'utenza, la procedura prevede una fase di registrazione del candidato, e una fase successiva di compilazione *online* della domanda.

Una volta completata, la domanda deve essere sottoscritta con le modalità (firma autografa, con allegato documento di identità, o firma digitale) descritte nella procedura *online*, a pena di esclusione dalla selezione. La domanda non dovrà essere firmata qualora si acceda alla procedura *online* sopraccitata mediante utilizzo di Sistema Pubblico di Identità Digitale (SPID). In caso di sottoscrizione con modalità autografa, il candidato dovrà caricare la domanda a sistema nella sua interezza. Le informazioni inserite nella domanda di partecipazione hanno valore di dichiarazione sostitutiva di certificazione e di atto di notorietà, ai sensi degli art. 46 e 47 del D.P.R. n. 445/2000.

Alla domanda di partecipazione alla selezione devono essere allegati in formato .pdf i titoli di cui all'art. 4. I singoli file, in formato .pdf, non possono avere dimensione superiore a 30MB.

Non è consentito presentare gli allegati alla domanda sotto forma di *link* a *file* residenti su servizi di "storage/file sharing on-line" o pagine *web*. Non è consentito il riferimento a documenti o pubblicazioni presentati presso questa od altre amministrazioni o a documenti allegati alla domanda di partecipazione ad altra procedura selettiva.

## DECRETO RETTORALE

La domanda di partecipazione alla selezione viene inviata automaticamente all'Università degli Studi di Udine con la chiusura definitiva della procedura *online*.

L'Amministrazione universitaria:

- non si assume alcuna responsabilità nel caso sia impossibile leggere la documentazione presentata in formato elettronico a causa di file danneggiati;
- non accetta né prende in considerazione titoli o documenti pervenuti in formato cartaceo o con modalità diversa da quella indicata nel presente articolo.

L'Amministrazione non si assume alcuna responsabilità per il caso di errata indicazione, da parte del candidato, del proprio indirizzo di posta elettronica oppure in caso di mancata o tardiva comunicazione del cambiamento dell'indirizzo di posta elettronica indicato nella domanda, né per eventuali disguidi telematici imputabili a fatto di terzi, a caso fortuito o forza maggiore.

I candidati sono invitati a non attendere gli ultimi giorni prima della data di scadenza per la presentazione della domanda di partecipazione alla selezione. L'Università non si assume alcuna responsabilità per eventuali malfunzionamenti dovuti a problemi tecnici e/o sovraccarico della linea di comunicazione e/o dei sistemi applicativi.

### Art. 6

La prova di selezione si svolge secondo le modalità riportate nell'Allegato A.

La prova tenderà ad accertare la preparazione, l'esperienza e l'attitudine alla ricerca dei candidati. Essa consisterà nella valutazione del *curriculum* scientifico professionale, delle pubblicazioni e dei titoli presentati, e del colloquio, ove previsto.

La mancata presentazione del candidato al colloquio sarà considerata come rinuncia alla selezione, qualunque ne sia la causa.

I candidati che intendono avvalersi, in relazione alla propria situazione di *handicap*, dei benefici di cui all'art. 20 della legge n. 104 del 1992 (necessità di ausilio, eventuale utilizzo di tempi aggiuntivi per l'espletamento delle prove d'esame), devono dichiararlo e corredare la domanda con idonea certificazione medica al fine di consentire all'Amministrazione di predisporre per tempo i mezzi e gli strumenti atti a garantire i benefici previsti; la mancata presentazione della certificazione medica esonera l'Amministrazione da ogni incombenza in merito.

### Art. 7

La Commissione giudicatrice di concorso è individuata nell'Allegato A al presente bando di cui fa parte integrante.

La Commissione, nella prima seduta, nomina al proprio interno il Presidente ed il Segretario verbalizzante e stabilisce i criteri e le modalità di valutazione dei titoli e del colloquio, ove previsto.

I risultati della valutazione dei titoli devono essere resi noti agli interessati nel corso del colloquio, ove previsto.

La Commissione dispone di un numero complessivo di 100 punti (cento centesimi) attribuibili alla selezione.

## DECRETO RETTORALE

Al termine dei lavori la Commissione formula la graduatoria generale di merito sulla base del punteggio complessivo riportato da ogni candidato e provvede alla stesura del verbale delle operazioni concorsuali.

L'assegno è attribuibile, nel rispetto della graduatoria, ai candidati che abbiano riportato la votazione minima complessiva di 70/100 (settanta centesimi).

Il giudizio della Commissione è insindacabile nel merito.

La graduatoria sarà resa pubblica esclusivamente mediante pubblicazione all'albo ufficiale dell'Ateneo; l'esito della valutazione non sarà oggetto di comunicazione personale ai candidati.

Decadono dal diritto all'attribuzione dell'assegno di ricerca coloro che non dichiarano di accettarlo e non si presentano presso la struttura sede dell'attività di ricerca per la sottoscrizione del contratto entro i termini comunicati dalla stessa via posta elettronica all'indirizzo e-mail indicato dal candidato nella domanda, salvo ragioni di salute o cause di forza maggiore debitamente documentate e tempestivamente segnalate.

I candidati in possesso di titoli di studio conseguiti all'estero, se vincitori, devono presentare, qualora non già allegati alla domanda di partecipazione alla selezione:

- **Per i titoli di studio rilasciati da un paese aderente alla Convenzione di Lisbona (<https://www.enic-naric.net/>), la seguente documentazione:**
  - Diploma *Supplement* o analoga attestazione in inglese rilasciata dall'Università competente;
  - "Attestato di verifica del titolo estero - CIMEA" rilasciato da CIMEA (Centro di Informazione sulla Mobilità e le Equivalenze Accademiche) tramite il servizio «*diplome*» all'indirizzo <https://cimea.diplome.eu/udine/#/auth/login>
- **Per i titoli di studio rilasciati da un paese non aderente alla Convenzione di Lisbona (<https://www.enic-naric.net/>), una delle seguenti opzioni:**
  - Dichiarazione di valore in loco del titolo posseduto e il certificato relativo al titolo con esami e votazioni. Il certificato in lingua diversa dall'italiano o dall'inglese deve essere accompagnato da traduzione ufficiale in una di tali lingue (certificata dall'autorità diplomatico-consolare competente o asseverata presso un tribunale in Italia);
  - "Attestato di comparabilità e verifica del titolo estero - CIMEA" rilasciato da CIMEA (Centro di Informazione sulla Mobilità e le Equivalenze Accademiche) tramite il servizio «*diplome*» all'indirizzo <https://cimea.diplome.eu/udine/#/auth/login>

Se la documentazione sopraccitata non è disponibile in sede di stipula del contratto, il candidato deve dimostrare di averne fatto richiesta e presentarla non appena possibile; in caso di mancata consegna entro 6 mesi dall'inizio dell'assegno, il candidato decadrà dallo stesso e sarà tenuto alla restituzione delle somme finora percepite a tale titolo.

## DECRETO RETTORALE

### Art. 8

L'attività di ricerca non può essere iniziata prima della sottoscrizione del contratto che definisce le modalità della collaborazione.

L'attività oggetto dell'assegno di ricerca dovrà presentare le seguenti caratteristiche:

- a) svolgersi nell'ambito del programma di ricerca oggetto dell'assegno e non esserne supporto meramente tecnico;
- b) stretto legame con la realizzazione del programma di ricerca che costituisce l'oggetto del rapporto con il vincitore;
- c) carattere continuativo e comunque temporalmente definito, non meramente occasionale, ed in rapporto di coordinamento rispetto alla complessiva attività dell'Ateneo;
- d) svolgimento in condizione di autonomia, nei soli limiti del programma predisposto dal Responsabile dello stesso, senza orario di lavoro predeterminato.

L'assegnista è tenuto a presentare, con le scadenze previste dal contratto, alla struttura di riferimento, una particolareggiata relazione scritta sull'attività svolta e sui risultati conseguiti, corredata dal parere del responsabile scientifico. L'assegnista dovrà inoltre consegnare relazioni intermedie e *timesheet*, qualora richiesti dalla struttura di riferimento e/o dal responsabile scientifico.

L'assegnista è tenuto alla massima riservatezza circa i dati e le informazioni cui venga a conoscenza nel corso dello svolgimento dell'attività di ricerca. Su richiesta del responsabile scientifico sarà tenuto alla sottoscrizione di apposito accordo di riservatezza.

I diritti di proprietà industriale sui risultati conseguiti dall'assegnista nell'esecuzione dell'attività di ricerca appartengono in via esclusiva all'Università, fermo restando il diritto morale dell'assegnista ad essere riconosciuto autore o inventore.

L'Università si riserva la facoltà di revocare il presente bando di selezione per sopravvenuti motivi di interesse pubblico, qualora venga meno il progetto di ricerca e/o la copertura finanziaria su cui grava l'assegno di ricerca. Nel caso tali cause sopravvengano successivamente alla sottoscrizione del contratto, l'Università potrà recedere senza preavviso dallo stesso.

### Art. 9

All'assegno di cui al presente bando, si applicano:

- in materia fiscale le disposizioni di cui all'art. 4 della Legge 13 agosto 1984, n. 476 e successive modificazioni e integrazioni;
- in materia previdenziale, le disposizioni di cui all'art. 2 commi 26 e seguenti della Legge 8 agosto 1995, n. 335 e successive modificazioni e integrazioni;
- in materia di congedo obbligatorio per maternità le disposizioni di cui al Decreto ministeriale 12 luglio 2007;
- in materia di congedo per malattia, le disposizioni di cui all'art. 1 comma 788 della Legge 27 dicembre 2006 n. 296 e successive modificazioni.

## DECRETO RETTORALE

Nel periodo di astensione obbligatoria per maternità l'indennità corrisposta dall'INPS ai sensi dell'art. 5 del Decreto ministeriale 12 luglio 2007, è integrata dall'Università fino a concorrenza dell'intero importo dell'assegno di ricerca.

Il pagamento dell'assegno sarà effettuato in rate mensili posticipate.

### Art. 10

I dati raccolti nell'ambito della procedura di cui all'art. 5 sono necessari per la corretta gestione della procedura di selezione, per l'eventuale successiva gestione dell'assegno di ricerca e per finalità connesse alla gestione dei servizi erogati dall'Università. L'Università degli Studi di Udine è il Titolare del Trattamento. In ogni momento, l'interessato può richiedere l'accesso, la rettifica nonché, compatibilmente con le finalità istituzionali dell'Ateneo, la cancellazione e la limitazione del trattamento o opporsi al trattamento dei propri dati. Può sempre proporre reclamo al Garante Italiano per la protezione dei dati. L'informativa completa è disponibile sul sito dell'Università degli Studi di Udine nella sezione "privacy" accessibile dalla home page [www.uniud.it](http://www.uniud.it) Link Diretto: <https://www.uniud.it/it/it/pagine-speciali/guida/privacy>

### Art. 11

Per quanto non espressamente citato nel presente bando si fa riferimento alla normativa vigente in materia citata in premessa ed al "Regolamento interno per il conferimento di assegni di ricerca ex Legge 30 dicembre 2010 n. 240" dell'Università degli Studi di Udine emanato con Decreto rettorale 31 marzo 2021, n. 182.

### Art. 12

Il funzionario responsabile del procedimento è la dott.ssa Sandra Salvador, Responsabile dell'Area Servizi per la Ricerca dell'Università degli Studi di Udine.

L'ufficio di riferimento presso l'Università degli Studi di Udine è l'Area Servizi per la Ricerca – Ufficio Formazione per la Ricerca, via Mantica n. 31 - 33100 Udine.

Per chiedere informazioni sul bando compilare il seguente modulo disponibile sul sito dell'Università degli Studi di Udine: [https://helpdesk.uniud.it/SubmitSR.jsp?type=req&accountId=universityofudine&populateSR\\_id=42105](https://helpdesk.uniud.it/SubmitSR.jsp?type=req&accountId=universityofudine&populateSR_id=42105)

# DECRETO RETTORALE

## Allegato A

### Responsabile scientifico della ricerca / Principal investigator:

Nome e cognome / Name and surname: Roberta Benetti  
Qualifica / Position: Professoressa Associata / Associate Professor  
Dipartimento / Department: Medicina (DMED) / Medicine  
Area MUR / Research field: 05 - Scienze Biologiche  
Settore concorsuale e Settore scientifico disciplinare / Scientific sector: 05/BIOS-10; BIOS-10/A - Biologia cellulare e applicata

### Titolo dell'assegnio di ricerca / Topic of the research fellowship "assegnio di ricerca":

*I bandi sono consultabili dal sito dell'Ateneo, del MUR e di Euraxess / The calls are available on the University, MUR and Euraxess websites*

#### Testo in italiano:

Caratterizzazione del microambiente del tumore ovarico: l'interferenza con i circuiti epigenetici di auto-rinnovamento incentrati su OCT4 e il suo pseudogene.

#### Text in English:

Characterising the ovarian tumour microenvironment: interference with epigenetic self-renewal circuits centred on OCT4 and its pseudogene.

### Obiettivi previsti e risultati attesi del programma di ricerca in cui si colloca l'attività dell'assegnista di ricerca / Foreseen objectives and results of the research programme performed by the research fellow "assegnista di ricerca":

*I bandi sono consultabili dal sito dell'Ateneo, del MUR e di Euraxess / The calls are available on the University, MUR and Euraxess websites*

#### Testo in italiano:

L'EOC (epitelial ovarian cancer) è il tumore ginecologico più letale, con oltre 60.000 nuovi casi all'anno negli Stati Uniti e nell'UE. Metastasi, chemioresistenza e recidiva sono molto frequenti, con una sopravvivenza globale a 5 anni inferiore al 40% e tassi di mortalità costanti negli ultimi 20 anni. Studi recenti hanno rivelato l'elevata rilevanza del microambiente tumorale (TME) nella progressione dell'EOC. Il TME ha un forte valore prognostico, tuttavia le conoscenze sui percorsi che programmano un TME immunosoppressivo nelle cellule tumorali sono molto limitate.

OCT4 è un fattore di trascrizione dell'auto-rinnovamento, sensibile al dosaggio, che promuove la formazione del tumore. Nel nostro laboratorio di ricerca e altri gruppi abbiamo dimostrato che il fattore di trascrizione di auto-rinnovamento OCT4 guida l'aggressività dell'EOC. Recentemente abbiamo scoperto che l'espressione di lncRNA dagli pseudogeni murini mOct4P4 e umani hOCT4P3, altamente conservati, indirizza la iston metil transferasi SUV39H1 verso il promotore del gene OCT4 ancestrale, inducendo il silenziamento in trans. Di conseguenza, la progressione del tumore e la scarsa sopravvivenza dei pazienti sono legate a una bassa espressione del lncRNA hOCT4P3, il che indica una sua rilevanza clinica.

Con questo progetto, in collaborazione con l'Università di Trieste, vogliamo capire come le firme di espressione genica dipendenti da OCT4 programmino una TME favorevole al tumore e svelare il meccanismo dettagliato con cui l'IncRNA umano OCT4 pseudogene 3 (hOCT4P3) indirizza i complessi di silenziamento al promotore di OCT4 ma anche a geni bersaglio alternativi in tutto il genoma del tumore ovarico epiteliale.

## DECRETO RETTORALE

Nei primi mesi del progetto sono state eseguite analisi dell'espressione genica su una coorte iniziale di pazienti con cancro ovarico, consentendo la stratificazione dei pazienti in base all'espressione di OCT4 e rivelando una correlazione negativa dei livelli di OCT4 e hOCT4P3. Inoltre, è stato generato un pannello di vettori di espressione codificanti versioni di hOCT4P3 contenenti mutazioni negli elementi strutturali.

Nella fase futura del progetto, il/la candidato/a vincitore/trice del nuovo assegno sarà coinvolto per:

1. ampliare una collezione di campioni EOC stratificati per l'espressione di hOCT4P3 e OCT4 e definire i componenti della TME cellulare mediante IHC;
2. scoprire i meccanismi centrali della comunicazione tra cellule EOC e TME guidata da OCT4;
3. indagare l'impatto dei mutanti hOCT43, generati nella prima fase del progetto, sulla deposizione dei complessi di silenziamento;
4. mappare i siti target di hOCT4P3 lncRNA nel genoma dell'EOC e integrarli con i dati di espressione genica per comprendere il ruolo di hOCT4P3 nella modulazione dell'aggressività dell'EOC.

Il progetto proposto fonde due temi di ricerca di grande rilevanza scientifica e dettagliati di seguito: le vie che programmano la TME nell'EOC difficile da trattare e la dissezione di una nuova via di regolazione epigenetica dipendente da lncRNA che è risorta dal pool di pseudogeni.

a) Programmazione della TME dell'EOC mediante firme di auto-rinnovamento incentrate su OCT4 e hOCT4P3

Recentemente numerosi studi hanno dimostrato che la TME e il sistema immunitario contribuiscono in modo significativo alla progressione del tumore. I dati raccolti da ampie coorti di pazienti sottolineano l'importanza di eseguire una classificazione immunologica, il cosiddetto "immunoscore", con valore prognostico e potenzialmente predittivo per completare e implementare le informazioni ottenute dalla classificazione TNM.

I nostri dati preliminari mostrano che la presenza di cellule tumorali positive all'OCT4 è legata a una bassa conta di linfociti infiltrati (TIL) e a una scarsa sopravvivenza dei pazienti. Sulla base di questi dati ottenuti, un obiettivo centrale del/la nuovo/a assegnista sarà quello di caratterizzare la composizione cellulare della TME in una coorte allargata di pazienti con carcinoma ovarico e di collegare la composizione della TME con i livelli di espressione di OCT4 e hOCT4P3. Sulla base dei dati sull'espressione di OCT4 e hOCT4P3 in una coorte di pazienti con cancro ovarico generati in una fase iniziale del progetto, verranno supportati i dati IHC dai campioni tumorali. L'impatto dell'espressione di OCT4 nelle cellule tumorali sui componenti della TME sarà convalidato in vitro. Verificare in una coorte estesa di pazienti che le firme di espressione di OCT4 programmano una composizione immunosoppressiva del TME che porta a una scarsa sopravvivenza delle pazienti ha un'elevata rilevanza per una migliore stratificazione delle pazienti. Queste informazioni possono anche fornire informazioni aggiuntive per la selezione delle strategie terapeutiche attualmente disponibili che prevedono l'uso di inibitori del checkpoint immunitario. Ciò consentirebbe un uso migliore e più efficiente delle terapie antitumorali, migliorando le condizioni di vita dei pazienti ma anche riducendo l'onere economico derivante da terapie inefficaci.

b) Scoprire un nuovo paradigma di controllo epigenetico dei geni parentali da parte di pseudogene lncRNA

Il fattore di trascrizione OCT4 funziona in modo specifico dosaggio-dipendente; di conseguenza, molteplici meccanismi collaborano alla precisa espressione di OCT4 in diversi contesti biologici, tra cui l'EOC. Abbiamo recentemente dimostrato che questi meccanismi comprendono l'imposizione di complessi di silenziamento al promotore di OCT4 da parte di uno pseudogene conservato, che agisce in trans. L'obiettivo di questo progetto è quello di svelare il processo ancora enigmatico del riconoscimento del sito bersaglio e del reclutamento dei complessi di silenziamento e di dimostrarne la rilevanza biologica in un contesto clinicamente rilevante come quello dell'EOC. Sulla base di questi dati ottenuti, un obiettivo centrale del/la nuovo/a assegnista sarà di investigare l'impatto delle mutazioni dell'RNA sul reclutamento del complesso di silenziamento. Avendo identificato questi processi, gli lncRNA pseudogene hOCT4P3/mOct4P4 possono rivelare un nuovo paradigma della funzione degli lncRNA pseudogene che può essere esteso ad altre coppie gene/pseudogene. Ciò dimostrerà l'importanza dell'evoluzione degli pseudogene lncRNA in regolatori che invadono i circuiti di regolazione stabiliti per modellare e regolare l'espressione genica in organismi altamente complessi. I nostri

## DECRETO RETTORALE

dati indicano anche un meccanismo di targeting dipendente dalla sequenza. La comprensione del riconoscimento del sito bersaglio e del complesso di silenziamento può consentire di sviluppare strumenti ingegnerizzati basati su lncRNA che permettono di depositare silenziatori epigenetici nei siti bersaglio di interesse, influenzando così sull'espressione genica.

### Text in English:

EOC is the most lethal gynaecological cancer with > 60.000 new cases per year in the US and EU. Metastasis, chemoresistance and recurrence are highly frequent, resulting a <40% 5-year overall survival with death rates remaining constant in the past 20 years. Recent studies revealed high relevance for the tumor microenvironment (TME) in EOC progression. The TME has a strong prognostic value, however insights into pathways in cancer cells that program an immunosuppressive TME are very limited.

OCT4 is a dosage sensitive self-renewal transcription factor that drives tumor formation. We demonstrated that the self-renewing transcription factor OCT4 mediates EOC aggressiveness and poor patient survival. We recently found that lncRNA expression from the conserved processed murine mOct4P4 or human hOCT4P3 pseudogenes directs the repressive SUV39H1 HMTase to the promoter of the ancestral OCT4 gene, inducing silencing *in trans*. Accordingly, tumor progression and poor patient survival is linked with low hOCT4P3 lncRNA expression, indicating clinical relevance.

In the collaborative effort with the University of Trieste, we want to understand how OCT4 dependent gene expression signatures program a tumor-promoting TME, and unravel the detailed mechanism by which the human OCT4 pseudogene 3 (hOCT4P3) lncRNA targets silencing complexes to the OCT4 promoter but also to alternative target genes across the epithelial ovarian cancer genome.

In the first months of the project gene expression analyses were performed on an initial cohort of ovarian cancer patients allowing patient stratification according OCT4 expression and revealed negative correlation of OCT4 and hOCT4P3 levels. In addition, a panel of expression vectors encoding hOCT4P3 versions containing mutations in structural elements were generated.

In the future phase of the project the selected research fellow will:

1. expand the EOC specimen collection stratified for hOCT4P3 and OCT4 expression and define cellular TME components by IHC;
2. Unravel central mechanisms of OCT4 driven EOC cell – TME communication;
3. Investigate the impact of hOCT43 mutants, generated in the first phase of the project, on the deposition of silencing complexes;
4. Map hOCT4P3 lncRNA target sites across the EOC genome and integrate with gene expression data to understand the role of hOCT4P3 in modulating EOC aggressiveness.

The proposed project merges two research topics with high scientific relevance: stemness related pathways that program the TME in difficult to treat EOC and the dissection of a novel, lncRNA dependent epigenetic regulatory pathway that has resurrected from the pool of vertebrate pseudogenes.

### a) Programming of the EOC TME by self-renewing signatures centered on OCT4 and hOCT4P3

Recently numerous studies have shown that the TME and the immune system significantly contribute to tumor progression. Data collected from large patient cohorts underlines the importance of performing immunological classification, the so-called "immunoscore", holding prognostic and potentially predictive value in order to complete and implement information obtained from the TNM classification. Our preliminary data shows that the presence of OCT4 positive cancer cells is linked with low TIL count and poor patient survival. Based on these obtained data a central goal of the research fellow will characterize the cellular composition of the TME in an enlarged cohort of ovarian cancer patients and link TME composition with OCT4 and hOCT4P3 expression levels. Data on OCT4 and hOCT4P3 expression in a cohort of ovarian cancer patients generated in an early phase of the project will support IHC data from cancer specimen. The impact on OCT4 expression in cancer

## DECRETO RETTORALE

cells on TME components will be validated in cell models. Validating that OCT4 expression programs an immunosuppressive TME composition in an extended patient cohort has high relevance for a better stratification of patients. This information may provide additional information for the selection of currently available therapeutic strategies.

### b) Unravelling a novel paradigm of epigenetic control of parental genes by pseudogene lncRNA

The transcription factor OCT4 works in a dosage specific manner. Consequently, multiple mechanisms collaborate in the precise expression of OCT4 in different biological contexts including EOC. These mechanisms comprise a conserved OCT4 pseudogene lncRNA that deposits silencing complexes at the promoter of ancestral OCT4 gene *in trans*. The goal of this project is to unravel the still enigmatic process of target site recognition and silencing complex recruitment and demonstrate biological relevance in a clinically relevant setting of EOC. A central strategy is centered on the use of hOCT4P3 mutant versions, generated in the first phase of the project. The research fellow will investigate the impact of RNA mutations on silencing complex recruitment. Having identified these processes, hOCT4P3/mOct4P4 pseudogene lncRNAs may reveal a new paradigm of pseudogene lncRNA function that can be expanded to other gene/pseudogene pairs. This will demonstrate the importance of evolution of pseudogene lncRNAs into regulators that invade established regulatory circuits to shape and fine-tune gene expression in highly complex organisms. Understanding target site recognition and silencing complex recognition may allow to develop an engineered, lncRNA based tools that allow to deposit epigenetic silencers to target sites of interest thereby impacting on gene expression.

### **Struttura dell'Università di Udine presso la quale verrà sviluppata l'attività di ricerca / Department or other structure of the University of Udine where research activities will be carried out:**

Dipartimento di Medicina (DMED). / Department of Medicine.

### **Importo dell'assegno di ricerca (al lordo oneri carico assegnista) / Total grant gross for the research fellowship:**

€ 19.457,28

### **Durata dell'assegno di ricerca / Duration of the research fellowship "assegno di ricerca":**

12 mesi / months

### **Finanziamento / Financed by:**

La copertura finanziaria graverà sul progetto PRIN 2022 – "Reprogramming the ovarian tumor microenvironment by interfering with epigenetic self-renewal circuits centred on OCT4 and trans-acting OCT4 pseudogene lncRNA"; Prot. n. 2022KWLYAL. Decreto di finanziamento n. 1111 del 20/07/2023 - Settore LS4. Codice CUP G53D23005580006. Ministero dell'Università e della Ricerca (Finanziato dall'Unione Europea, NextGenerationEU - M4C2 Inv. 1.1).

### **Requisiti di ammissione / Minimum qualifications necessary:**

Possesso di un diploma di laurea vecchio ordinamento (ante decreto 3 novembre 1999 n. 509) o di laurea specialistica/magistrale (ex decreto 3 novembre 1999 n. 509 e decreto 22 ottobre 2004 n. 270) o titolo equivalente conseguito all'estero. / University degree obtained before Decree n. 509 of 3 November 1999 or specialistic/Master's degree (post decree n. 509 of 3 November 1999 and decree n. 270 of 22 October 2004) or equivalent degree obtained abroad.

## DECRETO RETTORALE

### Modalità di presentazione della documentazione oggetto di valutazione / Arrangements for the submission of documents:

La modalità di presentazione della documentazione oggetto di valutazione è specificata all'art. 4 del bando. / The way of presenting the documentation under evaluation is specified in art. 4 of the present notice.

Ai fini valutativi, i candidati potranno presentare le pubblicazioni e ogni altro titolo ritenuto utile a comprovare la propria qualificazione in relazione al programma di ricerca descritto nell'Allegato A, nelle seguenti lingue: / For evaluation purposes, candidates may present publications and any other qualifications deemed useful to demonstrate their qualification in relation to the research program described in Attachment A, in the following languages:

- Italiano / Italian
- Inglese / English

### Procedura selettiva / Competition procedure:

Valutazione per titoli e colloquio. / Evaluation of titles and oral exam.

I risultati della valutazione dei titoli saranno resi noti agli interessati nel corso del colloquio. / The evaluation of the qualifications will be disclosed to candidates during the interview.

Calendario del colloquio / Calendar of the oral exam	Modalità / Modality	Videoconferenza / Videoconference
	Data / Date	10 Settembre / September 2024
	Ora / Time	16:00 / 4:00 pm (Italian time)
	Luogo / Place	–

Per sostenere il colloquio i candidati devono esibire un valido documento di riconoscimento. / Candidates must come to the interview with a valid identity document.

Eventuali variazioni saranno rese note esclusivamente mediante pubblicazione all'albo ufficiale on line dell'Ateneo / Any change will be made public solely through publication on the University web site [http://web.uniud.it/ateneo/normativa/albo\\_ufficiale](http://web.uniud.it/ateneo/normativa/albo_ufficiale)

**Nota / Note:** Le indicazioni sulle modalità di svolgimento della prova in modalità telematica saranno inviate ai candidati con successiva email da parte del Presidente della Commissione. Ai fini dell'identificazione e a pena di esclusione dalla procedura selettiva, ciascun candidato è tenuto ad identificarsi prima che il colloquio abbia inizio, esibendo il medesimo documento di identità allegato alla domanda di ammissione al concorso. Il candidato deve risultare reperibile nella giornata e all'orario indicato sul bando. Il mancato collegamento, l'irreperibilità del candidato nel giorno o nell'orario stabilito o la mancata esibizione del documento identificativo, sono motivo di esclusione dalla procedura selettiva. La registrazione delle prove orali è vietata. L'Ateneo adotterà pertanto tutti i provvedimenti in suo potere per tutelare i soggetti coinvolti qualora venissero diffuse tramite internet – o altri mezzi di diffusione pubblica – video, audio o immagini della procedura selettiva. / Instructions on how the video interviewing will be conducted will be provided to candidates by the Chairman of the Examining Board via email. For identification purposes, each candidate is required to identify him/herself before the interview by exhibiting the

## DECRETO RETTORALE

same identification document attached to the application. Candidates must be available on the day and time established by the call for applications. Failure of the candidate to establish a video connection, the unavailability of the candidate on the day and/or time established or failure of the candidate to provide the required identification document are all grounds for exclusion from the selection procedure. Recording of the video interviews is prohibited. The University will adopt all the measures within its power to protect all personnel involved as a result of dissemination via the internet or via other forms of public dissemination, of videos, audios or other pictures of the selection procedures.

### Commissione giudicatrice / Examining Board:

Nome e Cognome	Qualifica	SSD	Università
<b>Membri Effettivi / Permanent members</b>			
Roberta Benetti	PA	BIOS-10/A	Università degli Studi di Udine
Gianluca Tell	PO	BIOS-08/A	Università degli Studi di Udine
Giulia Antoniali	PA	BIOS-08/A	Università degli Studi di Udine
<b>Membro Supplente / Temporary member</b>			
Teresa Gagliano	PA	BIOS-10/A	Università degli Studi di Udine