



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 "Nuovi approcci e nuove molecole per l'induzione dell'apoptosi nelle cellule di leiomiosarcoma" SSD: BIOS-10/A (responsabile scientifico, Claudio Brancolini)

Assegno di ricerca finanziato a valere sulle risorse del progetto PRIN 2022 - Prot. n. 20228A7JM7

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.

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.

DECRETO RETTORALE

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.

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.

DECRETO RETTORALE

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 o, qualora ne siano in possesso, copia del documento di identità italiano e del permesso di soggiorno in corso di validità;
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.
 - **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.

DECRETO RETTORALE

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 16 gennaio 2025 ore 14:00 (ora italiana) e termineranno il 7 aprile 2025 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.

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

DECRETO RETTORALE

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. 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.

DECRETO RETTORALE

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.

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;

DECRETO RETTORALE

- 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.

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

DECRETO RETTORALE

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 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

DECRETO RETTORALE

Allegato A

Responsabile scientifico della ricerca / Principal investigator:

Nome e cognome / Name and surname: Claudio Brancolini
Qualifica / Position: Professore Ordinario / Full Professor
Dipartimento / Department: Medicina (DMED) / Medicine
Area MIUR / 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:

Nuovi approcci e nuove molecole per l'induzione dell'apoptosi nelle cellule di leiomiomasarcoma.

Text in English:

New approaches and new molecules to trigger apoptosis in leiomyosarcoma cells.

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:

I sarcomi dei tessuti molli (STS) sono neoplasie rare che rappresentano circa l'1% dei tumori degli adulti. Il leiomiomasarcoma (LMS) è un sottotipo comune di STS, che rappresenta il 25% degli STS. Gli LMS hanno cariotipi complessi e sbilanciati caratterizzati da grave instabilità genomica che determina molteplici aberrazioni genetiche. Gli LMS sono un cancro aggressivo, con recidiva locale e metastasi che si verificano in circa il 40% dei casi, riducendo drasticamente la sopravvivenza. Alterazioni nel pathway PI3K/AKT/PTEN, delezioni dei soppressori tumorali TP53 e RB1 e mutazioni in ATRX e MED12 sono comuni negli LMS. In queste condizioni, le terapie esistenti sono ampiamente inefficaci e l'identificazione di nuovi target terapeutici è urgentemente necessaria. L'obiettivo di questo progetto di ricerca è testare nuovi composti per la loro capacità di colpire le regolazioni epigenetiche sotto l'influenza dell'asse MEF2-HDAC negli LMS. Gli HDAC di classe IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9) e MEF2 (MEF2A, MEF2B, MEFC, MEF2D) svolgono un ruolo importante nella proliferazione e nell'aggressività delle cellule di LMS e alterazioni della loro espressione sono associate a una prognosi sfavorevole nei pazienti con LMS. Più specificamente, il progetto valuterà i percorsi di morte cellulare innescati da un nuovo composto recentemente isolato e denominato XMH95. I dati di RNA-seq saranno utilizzati per identificare i geni specificamente modulati da XMH95. Le cellule muscolari lisce uterine umane immortalizzate (UtSMC), che non muoiono in risposta a XMH95, saranno utilizzate come controllo. L'espressione dei geni deregolati sarà confermata mediante qPCR. Successivamente, approcci di editing del genoma saranno utilizzati per silenziare l'espressione dei geni più promettenti. Inizialmente, saranno utilizzati esperimenti iRNA, seguiti da approcci CRISPR/Cas9 per la convalida. L'identificazione dei geni necessari per l'attività di morte cellulare del nuovo composto XMH95 è importante per valutare la potenziale risposta nei pazienti LMS. Parallelamente, altre nuove piccole molecole saranno testate per la loro capacità di sopprimere la proliferazione cellulare in un pannello di linee cellulari di LMS. L'induzione della morte cellulare sarà valutata utilizzando approcci classici come il test del

DECRETO RETTORALE

trypan blu e la misurazione dell'attività della caspasi. Una volta convalidati i nuovi composti, saranno eseguiti esperimenti di RNA-seq per comprendere le vie di segnalazione cellulare attivate da queste nuove molecole. Infine, per progettare nuovi inibitori specifici dell'HDAC di classe IIa, la definizione della regione critica per il targeting è di fondamentale importanza. Pertanto, il progetto prevede anche di generare tramite editing del genoma una versione dell'HDAC4 difettosa per il legame con MEF2 o con un difetto nel dominio catalitico e conseguente mancanza di reclutamento del complesso NCOR1/NCOR2/HDAC3. HDAC4 è stata scelta come esempio paradigmatico di un HDAC di classe IIa e per il suo ruolo nella soppressione della senescenza. Le cellule LMS SK-LMS-1 saranno ingegnerizzate attraverso l'inserimento di due codoni di stop a monte del dominio catalitico di HDAC4 per generare una versione più corta priva del dominio deacetilaso che assomigli alla variante naturale di splicing di HDAC9, MITR. Il sistema Cas9/CRISPR verrà utilizzato per inserire la sequenza mutante tramite riparazione omologa. Utilizzando un approccio simile, l'elica anfipatica di HDAC4 richiesta per il legame a MEF2 verrà eliminata. È plausibile che, a causa dell'elevata omologia tra HDAC4 e HDAC5 in questa regione, entrambi i membri possano essere mutagenizzati. Questo punto deve essere indagato attentamente. Come alternativa all'editing mediato da Cas9, il progetto prevede di utilizzare Cas12a/Cpf1, che utilizza un semplice crRNA e riconosce una PAM appena a monte del protospacer, come i PAM ricchi di T (TTTN), consentendo una progettazione più semplice degli sgRNA. Per selezionare i cloni mutanti, sarà necessario generare cellule LMS che esprimono una versione mutante PAM inducibile di HDAC4 per contrastare la possibile induzione di senescenza dopo la generazione di mutanti di HDAC4 e quindi l'impossibilità di selezionare i cloni ricombinanti. Una volta generate, queste cellule saranno testate per l'induzione della senescenza e i cambiamenti nell'espressione genica in assenza di espressione della versione mutante PAM di HDAC4. Questi reagenti non solo forniranno ulteriori informazioni sul ruolo degli HDAC di classe IIa, ma saranno anche importanti per comprendere quale regione sia più importante da una prospettiva terapeutica.

Text in English:

Soft tissue sarcomas (STS) are rare malignancies that account for about 1% of adult cancers. Leiomyosarcoma (LMS) is a common subtype of STS, accounting for 25% of cases. LMS have complex and unbalanced karyotypes characterised by severe genomic instability resulting in multiple genetic aberrations. Alterations in the PI3K/AKT/PTEN pathway, deletions of the tumour suppressors TP53 and RB1, and mutations in ATRX and MED12 are common in LMS. LMS is an aggressive cancer, with local recurrence and metastasis occurring in approximately 40% of cases, drastically reducing survival^{1,2}. Under these conditions, existing therapies are largely ineffective and the identification of new therapeutic targets is urgently needed. The aim of this research project is to test new compounds for their ability to target the epigenetic regulations under the influence of the MEF2-HDAC axis in LMS. Class IIa HDACs (HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9) and MEF2 (MEF2A, MEF2B, MEF2C, MEF2D) play an important role in the proliferation and aggressiveness of LMS cells and their altered expression is associated with a poor prognosis in LMS patients. More specifically, the project will evaluate the cell death pathways implicated by a new compound recently isolated and named XMH95. RNA-seq data will be used to identify the genes specifically modulated by XMH95. Immortalised human uterine smooth muscle cells (UtSMC), which do not die in response to XMH95, will be used as a control. Expression of dysregulated genes will be confirmed by qPCR and next genome editing approaches will be used to silence expression of the most promising genes. Initially, iRNA experiments will be used, followed by CRISPR/Cas9 approaches for validation. The identification of genes required for the cell death activity of the new compound XMH95 is important to assess the potential response in LMS patients. In parallel, other novel small molecules will be tested for their ability to suppress cell proliferation in a panel of LMS cells. The induction of cell death will then be assessed using classical approaches such as the trypan blue assay and measurement of caspase activity. Once the new compounds have been validated, RNA-seq experiments will be performed to dissect the cellular pathways targeted by these new molecules. In order to design new class IIa HDAC specific inhibitors, the definition of the critical region for targeting is of fundamental importance. Therefore, the project also plans to generate by genome editing a version of HDAC4 defective for MEF2 binding or with a defect in the catalytic domain and consequent lack of recruitment of the NCOR1/NCOR2/HDAC3 complex. HDAC4 is chosen as a paradigmatic example of a class IIa HDAC and for its

DECRETO RETTORALE

role in suppressing senescence. LMS SK-LMS-1 cells will be engineered to insert two stop codons upstream of the catalytic domain of HDAC4 to generate a shorter version lacking the deacetylase domain that resembles the natural HDAC9 splice variant MITR. The Cas9/CRISPR system will be used to insert the mutant sequence by homologous repair. Using a similar approach, the amphipathic helix of HDAC4 required for MEF2 binding will be deleted. It is plausible that due to the high homology between HDAC4 and HDAC5 in this region, both members could be mutagenized. This point must be investigated carefully. As an alternative to Cas9-mediated editing, the project plans to use Cas12a/Cpf1, which uses a simple crRNA and recognises a PAM just upstream of the protospacer, such as T-rich PAMs (TTTN), allowing for a simpler design of sgRNAs. To select the mutant clones, it will be necessary to generate LMS cells expressing an inducible PAM mutant version of HDAC4 to counteract the possible induction of senescence after the generation of HDAC4 mutants and thus the impossibility of selecting the recombinant clones. Once generated, these cells will be tested for the induction of senescence and the changes in gene expression in the absence of expression of the PAM mutant version of HDAC4. These reagents will not only provide further information on the role of class IIa HDACs, but will also be important in understanding which region is most important from a therapeutic perspective.

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:

€ 20.266,72

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 – "Targeting class IIa HDACs to reset super-enhancers activity in cancer cells: towards selective epigenetic therapies in the 3D reality"; Prot. n. 20228A7JM7. Decreto direttoriale MUR n. 1401 del 18/09/2024 "Disposizioni per lo scorrimento delle graduatorie" relativo al bando PRIN 2022 (Decreto direttoriale 2 febbraio 2022, n. 104). Decreto di finanziamento n. 20425 del 06/11/2024 - Settore LS7. Codice CUP G53C24001030006. Ministero dell'Università e della Ricerca.

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. / Possession of a 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	19 aprile / April 2025
	Ora / Time	13:00 / 1:00 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

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 adoterà 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 same identification document attached to the application. Candidates must be available on the day and time

DECRETO RETTORALE

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
Membri Effettivi / Permanent members			
Claudio Brancolini	PO	BIOS-10/A	Università degli Studi di Udine
Roberta Benetti	PA	BIOS-10/A	Università degli Studi di Udine
Valentina Rapozzi	PA	BIOS-07/A	Università degli Studi di Udine
Membro Supplente / Temporary member			
Eros Di Giorgio	PA	BIOS-07/A	Università degli Studi di Udine