



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 "Progettazione di un modello in vitro per lo studio del ruolo della proteina Malina nello sviluppo della Sindrome di Lafora" SSD: MED/03 (responsabile scientifico, Giuseppe Damante)

Art. 1

È indetta una selezione per l'attribuzione di 1 assegno per lo svolgimento di attività di ricerca presso l'Università degli Studi di Udine, 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 e subordinato alla relativa copertura finanziaria.

L'assegno può essere rinnovato in conformità con quanto previsto dall'art. 22 della Legge 30 dicembre 2010, n. 240 (nel testo vigente prima della data di entrata in vigore della Legge di conversione del D.L. 36/2022, L. 79/2022), dalla Legge 27 febbraio 2015, n. 11 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.

L'assegno di ricerca non dà luogo ad alcun diritto in ordine all'accesso ai ruoli dell'Università.

Eventuali comunicazioni personali ai candidati relative alla presente selezione saranno trasmesse esclusivamente all'indirizzo e-mail indicato in sede di iscrizione alla selezione, come da procedura di cui all'art. 5.

Art. 2

L'assegno di ricerca oggetto del presente bando di concorso ed i relativi requisiti di ammissione sono indicati e descritti nell'Allegato A. La mancanza dei requisiti di ammissione comporta l'esclusione 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 obbligatorio.

I candidati in possesso di un titolo di specializzazione di area medica conseguito all'estero devono inoltre allegare i decreti di riconoscimento rilasciati dal Ministero della Salute italiano per avvalersi della qualifica di Medico specialista e del titolo di Medico chirurgo. Tali decreti di riconoscimento sono necessari anche nel caso in cui il titolo sia già stato riconosciuto in un altro Paese dell'Unione Europea. <http://www.salute.gov.it/ProfessioniSanitariePubblico/>

La Commissione giudicatrice (v. art. 7) 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 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 anche qualora la documentazione presentata non fornisca gli elementi sufficienti per la valutazione.

Il candidato deve pertanto allegare tutta la documentazione in suo possesso relativa al proprio titolo al fine di fornire alla Commissione elementi sufficienti per la valutazione.

I candidati in possesso di un titolo di studio conseguito all'estero, se vincitori, devono presentare, qualora non già allegato alla domanda di partecipazione alla selezione:

Per i titoli di studio rilasciati da un paese appartenente all'Unione Europea, una delle seguenti opzioni:

- Diploma Supplement in inglese rilasciato dall'Università competente.
- "Attestato di comparabilità del titolo estero - CIMEA" rilasciato da CIMEA (Centro di Informazione sulla Mobilità e le Equivalenze Accademiche) tramite il servizio «diplome» all'indirizzo <https://cimea.diplo-me.eu/udine/#/auth/login>

Per i titoli di studio rilasciati da un paese extra Unione Europea, 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 del titolo estero - CIMEA" rilasciato da CIMEA (Centro di Informazione sulla Mobilità e le Equivalenze Accademiche) tramite il servizio «diplome» all'indirizzo <https://cimea.diplo-me.eu/udine/#/auth/login>

Se il Diploma Supplement o la dichiarazione/attestato di comparabilità non sono disponibili in sede di stipula del contratto, il candidato deve dimostrare di averne fatto richiesta e presentarli non appena possibile.

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

Art. 3

L'assegno di ricerca di cui al presente bando non può essere conferito:

- ai dipendenti delle Università e dei soggetti di cui all'art. 22, comma 1, della legge 30 dicembre 2010, n. 240 (nel testo antecedente la riforma introdotta dalla Legge 29 giugno 2022, n. 79);
- a coloro che hanno già usufruito di assegni di ricerca ex legge 30 dicembre 2010, n. 240 (ante riforma introdotta dalla Legge 29 giugno 2022, n. 79) per il periodo massimo consentito dalla normativa, ad esclusione del periodo in cui l'assegno è stato fruito in coincidenza con il dottorato di ricerca, nel limite massimo della durata legale del relativo corso;
- a coloro che hanno già usufruito di assegni di ricerca e di contratti di ricercatore a tempo determinato previsti rispettivamente dagli artt. 22 e 24 della legge 30 dicembre 2010, n. 240 (nel testo antecedente la riforma introdotta dalla Legge 29 giugno 2022, n. 79) per complessivi 12 anni anche non continuativi;
- 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 sede dell'attività dell'assegno di ricerca d'interesse.

L'assegno di ricerca di cui al presente bando non può essere cumulato:

- 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 part time, fatto salvo quanto previsto in materia per i dipendenti di pubbliche amministrazioni.

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

Art. 4

I candidati devono allegare alla domanda di partecipazione alla selezione, a pena di esclusione:

- a) il curriculum scientifico professionale, dove siano evidenziate le attitudini del candidato idonee allo svolgimento e realizzazione del programma della ricerca (Allegato A);
- b) il documento di identità o altro documento di identificazione;
- c) (per i soli candidati con titolo di accesso conseguito all'estero) certificazione o autocertificazione del titolo accademico previsto per l'ammissione alla selezione e degli esami (con relativa valutazione) sostenuti durante il percorso di studio svolto all'estero e ogni ulteriore documento utile al fine della valutazione del titolo da parte della Commissione giudicatrice.

Alla domanda di partecipazione possono essere allegati ai fini valutativi, pubblicazioni e ogni altro titolo ritenuto utile a comprovare la qualificazione del candidato in relazione al programma di ricerca (Allegato A) e ad attestare l'eventuale attività di ricerca svolta presso soggetti pubblici e/o privati (con indicazione della decorrenza e durata).

I documenti e i titoli sopra citati devono essere presentati in lingua italiana o inglese, pena la non valutazione. I documenti e i titoli, originariamente in lingua diversa, devono essere accompagnati da una traduzione in italiano o in inglese effettuata dal candidato, sotto la sua responsabilità. La traduzione può limitarsi ad un abstract esteso con riferimento alla sola tesi.

I candidati italiani e comunitari che intendono presentare titoli riferiti a stati e fatti attestati da Pubbliche Amministrazioni devono procedere esclusivamente con autocertificazione.

I cittadini extracomunitari, regolarmente soggiornanti in Italia, possono autocertificare solo i dati verificabili o certificabili da soggetti pubblici italiani. Possono inoltre utilizzare le dichiarazioni sostitutive quando previsto da una convenzione internazionale presente tra l'Italia e il Paese di provenienza del dichiarante.

I cittadini extracomunitari non soggiornanti in Italia non possono autocertificare.

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.



Costituisce causa di esclusione dalla selezione la mancata presentazione dei documenti obbligatori previsti dal presente articolo.

Art. 5

Le iscrizioni alla selezione iniziano il 16 novembre 2023 ore 14:00 (ora italiana) e terminano il 7 dicembre 2023 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/>
La procedura prevede una fase di registrazione del candidato, per coloro che non hanno già un'utenza, e una fase successiva di compilazione della domanda.

Una volta completata, la domanda on line deve essere firmata con le modalità (firma manuale, con allegato documento di identità, o firma digitale) descritte nella procedura on line, a pena di esclusione dalla selezione. La domanda non dovrà essere firmata qualora si acceda alla procedura online sopraccitata mediante identificativo SPID.

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.

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

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.

Non è consentito il riferimento a documenti e pubblicazioni già presentati in occasione di altri concorsi.

L'Amministrazione non si assume alcuna responsabilità per il caso di dispersione di comunicazioni dipendente da inesatte indicazioni della residenza e del recapito da parte dell'aspirante o da mancata, oppure tardiva, comunicazione del cambiamento degli stessi, né per eventuali disguidi postali o telegrafici non imputabili a colpa dell'Amministrazione stessa.

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.



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.

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 sul sito dell'albo ufficiale dell'Ateneo.

L'esito della valutazione non sarà oggetto di comunicazione 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 entro i termini comunicati dalla stessa anche con modalità non formali.

Deroghe a tale termine saranno concesse esclusivamente per cause di forza maggiore documentate.

Il candidato vincitore sarà sottoposto agli accertamenti sanitari ritenuti necessari dal medico competente e finalizzati al rilascio dell'idoneità alla mansione specifica secondo il protocollo della struttura ospitante. La stipula del contratto sarà subordinata all'ottenimento del giudizio di idoneità alla mansione specifica da parte dell'Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC). Il candidato vincitore dovrà presentare, prima della stipula del contratto riferito all'assegno di ricerca, copia del libretto delle vaccinazioni o relativo certificato e intradermoreazione sec. Mantoux (eseguita negli ultimi 12 mesi).

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.

Il recesso dal contratto può essere esercitato dall'assegnista o dalla struttura di riferimento.

Il contratto può essere risolto dalla struttura di riferimento, oltre che per le ipotesi di cui all'art. 9, comma secondo e terzo, del "Regolamento interno per il conferimento di assegni di ricerca ex legge 30 dicembre 2010 n. 240" dell'Università degli Studi di Udine, anche nel caso in cui venga meno il progetto di ricerca e pertanto la copertura finanziaria su cui grava l'assegno di ricerca.

In materia di assicurazione per infortuni e per responsabilità civile verso terzi, si applicano le disposizioni di cui all'art. 3 c. 5 del "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.

L'Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC), autorizzando con successivo atto l'accesso del candidato vincitore alle proprie strutture, garantirà inoltre la copertura assicurativa per i rischi professionali e per la responsabilità civile contro terzi nell'esercizio dell'attività autorizzata. Restano a carico del candidato vincitore la polizza per la copertura per gli infortuni e le malattie professionali. In assenza di tale polizza il candidato vincitore non sarà autorizzato ad accedere alle strutture dell'Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC) e non sarà possibile procedere con la stipula del contratto.

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.



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 Link Diretto: <https://www.uniud.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



Allegato A

Responsabile scientifico della ricerca / Principal investigator:

Nome e cognome / Name and surname: Giuseppe Damante
Qualifica / Position: Professore Ordinario / Full Professor
Dipartimento / Department: Area Medica (DAME) / Medicine
Area MUR / Research field: 06 - Scienze Mediche / Medical Sciences
Settore concorsuale e Settore scientifico disciplinare / Scientific sector: 06/A1; MED/03 - Genetica medica

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

Progettazione di un modello in vitro per lo studio del ruolo della proteina Malina nello sviluppo della Sindrome di Lafora.

Text in English:

Design of an in vitro model for studying the role of Malin in the development of Lafora syndrome.

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:

Abstract del progetto	La malattia di Lafora (LD) è una rara forma fatale di epilessia mioclonica progressiva, che segue un modello di ereditarietà autosomica recessiva (Pondrelli <i>et al.</i> 2021). Alterazioni in <i>EPM2A</i> (6q24) o <i>NHLRC1</i> (6p22.3) causano la LD (Minassian <i>et al.</i> 1998). Esse codificano rispettivamente per la glicogeno fosfatasi laforina e la E3 ligasi malina, entrambe coinvolte nel metabolismo del glicogeno. Il sistema dell'ubiquitina ha un impatto sulla maggior parte dei processi cellulari ed è alterato in numerose malattie neurodegenerative. Tuttavia, si sa poco del suo ruolo nelle malattie neurodegenerative dovute a disturbi del metabolismo del glicogeno, come la malattia di Lafora (LD) (Mitra <i>et al.</i> 2022). La LD è infatti caratterizzata dalla presenza di inclusioni intracellulari di glicogeno non sufficientemente ramificato e a catena lunga (poliglucano), note come corpi di Lafora (LB), negli astrociti, nei periciti e nei dendriti neuronali (Gentry <i>et al.</i> 2005). Le manifestazioni cliniche sono dovute principalmente all'accumulo patologico di poliglucano da parte dei neuroni, che determina neuroinfiammazione, neurodegenerazione ed epilessia (Burgos <i>et al.</i> 2020).
Obiettivi del progetto	Pertanto, l'obiettivo di questo studio è creare un modello in vitro di malattia di Lafora che presenti l'inattivazione biallelica del gene <i>NHLRC1</i> , in modo tale da poter valutare il ruolo della proteina Malina nello sviluppo della patologia.



Stato dell'arte	<p>La malattia di Lafora (LD) è una rara forma fatale di epilessia mioclonica progressiva, che segue un modello di ereditarietà autosomica recessiva. Nella LD si forma glicogeno a catena lunga e meno ramificato, che precipita in corpi poliglucosani (LB) insolubili, che probabilmente determinano la neurodegenerazione e l'epilessia, ossia i sintomi principali della patologia.</p> <p>In genere, la LD esordisce in adolescenti altrimenti sani con mioclonie, crisi visive e convulsive, che nel tempo diventano frequenti e intrattabili. Ciò si associa a un declino comportamentale e cognitivo; alla fine il paziente raggiunge uno stato vegetativo e muore entro 10 anni dall'esordio.</p> <p>I meccanismi molecolari alla base della LD non sono del tutto noti. Tuttavia, recenti ricerche hanno rivelato il coinvolgimento di proteine implicate nel metabolismo del glicogeno, ovvero la glicogeno fosfatasi laforina e il suo partner proteico interagente, l'ubiquitina E3 ligasi malina. Il ruolo del complesso malina-laforina nella regolazione della struttura del glicogeno rimane ancora pieno di incognite.</p>
Descrizione del progetto	<p>L'attività sarà effettuata utilizzando modelli sperimentali <i>in vitro</i>. Il progetto si articolerà nelle seguenti fasi:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Progettazione e design di gRNA in grado di inserire una mutazione frameshift in omozigosi nel modello cellulare scelto. <i>Almeno quattro gRNA diverse verranno disegnate sulla regione codificante del gene NHLRC1 tramite appositi tool online.</i>2. Esperimenti di gene editing basati sull'utilizzo della gRNA sopracitata e della proteina SpCas9 per l'ottenimento del modello di malattia. <i>La gRNA verrà clonata all'interno di un plasmide contenente la sequenza codificante della proteina Cas9 e il gene di resistenza alla puomicina. Cellule umane immortalizzate derivanti dal neuroectoderma verranno trasfettate con il costrutto. A 48 ore dal trattamento le cellule verranno trattate e selezionate con puomicina.</i>3. Selezione del clone che presenta l'editing desiderato ed espansione dello stesso. <i>A 72 ore dalla selezione, le cellule verranno piastrate con diluizione limite per garantire la formazione di cloni. Alla fine del procedimento, il DNA verrà estratto e analizzato mediante sequenziamento Sanger e ddPCR.</i>4. Valutazione degli effetti della mutazione sulla funzionalità della proteina. <i>Gli effetti della mutazione verranno analizzati tramite analisi dell'espressione genica (RNA-seq), del legame della proteina ai suoi target (IP e western blotting) e colorazione PAS per la valutazione della produzione di depositi di poliglucano.</i>
Possibili potenzialità applicative	<p>L'obiettivo finale di questo progetto è quello di identificare il meccanismo patogenetico associato a Malina nella sindrome di Lafora. I risultati attesi avranno un grande impatto sulla comunità scientifica per almeno due motivi. In primo luogo, la creazione di un modello <i>in vitro</i> di malattia permetterà di colmare le lacune sul coinvolgimento del complesso</p>



	laforina-malina nella genesi e nella progressione di questa devastante patologia. In secondo luogo, i dati raccolti in questo progetto permetteranno di identificare Malina come possibile bersaglio terapeutico per una patologia che, ad oggi, non ha terapia.
Bibliografia	<p>Burgos DF, Cussó L, Sánchez-Elexpuru G, Calle D, Perpinyà MB, Desco M, Serratosa JM & Sánchez MP 2020 Structural and Functional Brain Abnormalities in Mouse Models of Lafora Disease. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 21 7771. (doi:10.3390/ijms21207771).</p> <p>Gentry MS, Worby CA & Dixon JE 2005 Insights into Lafora disease: Malin is an E3 ubiquitin ligase that ubiquitinates and promotes the degradation of laforin. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i> 102 8501–8506. (doi:10.1073/pnas.0503285102).</p> <p>Minassian BA, Lee JR, Herbrick J-A, Huizenga J, Soder S, Mungall AJ, Dunham I, Gardner R, Fong CG, Carpenter S <i>et al.</i> 1998 Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. <i>Nature Genetics</i> 20 171–174. (doi:10.1038/2470).</p> <p>Mitra S, Gumusgoz E & Minassian BA 2022 Lafora Disease: current biology and therapeutic approaches. <i>Revue Neurologique</i> 178 315–325. (doi:10.1016/j.neurol.2021.06.006).</p> <p>Pondrelli F, Muccioli L, Licchetta L, Mostacci B, Zenesini C, Tinuper P, Vignatelli L & Bisulli F 2021 Natural history of Lafora disease: a prognostic systematic review and individual participant data meta-analysis. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 16 362. (doi:10.1186/s13023-021-01989-w).</p>

Text in English:

Abstract	Lafora disease (LD) is a rare fatal form of progressive myoclonic epilepsy that follows an autosomal recessive inheritance pattern (Pondrelli et al. 2021). Alterations in <i>EPM2A</i> (6q24) or <i>NHLRC1</i> (6p22.3) cause LD (Minassian et al. 1998). They encode for glycogen phosphatase laforin and E3 ligase malin, respectively, both of which are involved in glycogen metabolism. The ubiquitin system impacts most cellular processes and is altered in several neurodegenerative diseases. However, little is known about its role in neurodegenerative diseases due to disorders of glycogen metabolism, such as Laforadisease (LD) (Mitra et al. 2022). LD is indeed characterized by the presence of intracellular inclusions of insufficiently branched, long-chain glycogen (polyglucan), known as Lafora bodies (LB), in astrocytes, pericytes, and neuronal dendrites (Gentry et al. 2005). Clinical manifestations are mainly due to pathological accumulation of polyglucan by neurons, resulting in neuroinflammation, neurodegeneration, and epilepsy (Burgos et al. 2020).
Objectives of the project	Therefore, the aim of this study is to create an in vitro model of Lafora disease that exhibits biallelic inactivation of the <i>NHLRC1</i> gene, so that the role of the Malin protein in the development of the disease can be assessed.
State of the art	Lafora disease (LD) is a rare fatal form of progressive myoclonic epilepsy that follows an autosomal recessive inheritance pattern. In LD, long-chain, less-branched glycogen is formed and precipitates into insoluble polyglucosan (LB) bodies, which likely result in neurodegeneration and epilepsy, i.e., the main symptoms of the disease. Typically, LD typically begins in otherwise healthy adolescents with



	<p>myoclonus, visual and seizures, which over time become frequent and intractable. This is associated with behavioral and cognitive decline; eventually the patient reaches a vegetative state and dies within 10 years of onset.</p> <p>The molecular mechanisms underlying LD are not fully known. However, recent research has revealed the involvement of proteins involved in glycogen metabolism, namely glycogen phosphatase laforin and its interacting protein partner, ubiquitin E3 ligase malin.</p> <p>The role of the malin-laforin complex in regulating glycogen structure remains with full of gaps.</p>
Project description	<p>The activity will be carried out using in vitro experimental models. The project will consist of the following phases:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Design of gRNAs capable of inserting a homozygous frameshift mutation into the chosen cell model. <i>At least four different gRNAs will be designed on the coding region of the NHLRC1 gene using appropriate online tools.</i> 2. Gene editing experiments based on the use of the above-mentioned gRNA and SpCas9 protein to obtain the disease model. <i>The gRNA will be cloned within a plasmid containing the coding sequence of the Cas9 protein and the puromycin resistance gene. Immortalized human cells derived from neuroectoderm will be transfected with the construct. 48 hours after treatment, cells will be treated and selected with puromycin.</i> 3. Selection of the clone that has the desired editing and its expansion. <i>72 hours after selection, cells will be seeded with limiting dilution to ensure clone formation. At the end of the procedure, DNA will be extracted and analyzed by Sanger sequencing and ddPCR.</i> 4. Evaluation of mutation effects on protein functions. <i>The effects of the mutation will be analyzed by gene expression analysis (RNA-seq), binding of the protein to its targets (IP and western blotting), and PAS staining for evaluation of polyglucan deposit production.</i>
Possible application potentialities	<p>The ultimate goal of this project is to identify the pathogenic mechanism associated with Malin in Lafora syndrome. The expected results will have a great impact on the scientific community for at least two reasons. First, the creation of an in vitro model of the disease will fill in the gaps on the involvement of the laforin-malin complex in the genesis and progression of this devastating disease. Second, the data collected in this project will allow Malin to be identified as a possible therapeutic target for a disease that, to date, has no therapy.</p>
References	<p>Burgos DF, Cussó L, Sánchez-Elexpuru G, Calle D, Perpinyà MB, Desco M, Serratos JM & Sánchez MP 2020 Structural and Functional Brain Abnormalities in Mouse Models of Lafora Disease. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 21 7771. (doi:10.3390/ijms21207771).</p> <p>Gentry MS, Worby CA & Dixon JE 2005 Insights into Lafora disease: Malin is an E3 ubiquitin ligase that ubiquitinates and promotes the degradation of laforin. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i> 102 8501–8506. (doi:10.1073/pnas.0503285102).</p>



	<p>Minassian BA, Lee JR, Herbrick J-A, Huizenga J, Soder S, Mungall AJ, Dunham I, Gardner R, Fong CG, Carpenter S <i>et al.</i> 1998 Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. <i>Nature Genetics</i> 20 171–174. (doi:10.1038/2470).</p> <p>Mitra S, Gumusgoz E & Minassian BA 2022 Lafora Disease: current biology and therapeutic approaches. <i>Revue Neurologique</i> 178 315–325. (doi:10.1016/j.neurol.2021.06.006).</p> <p>Pondrelli F, Muccioli L, Licchetta L, Mostacci B, Zenesini C, Tinuper P, Vignatelli L & Bisulli F 2021 Natural history of Lafora disease: a prognostic systematic review and individual participant data meta-analysis. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 16 362. (doi:10.1186/s13023-021-01989-w).</p>
--	--

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 Area Medica (DAME) / Department of Medicine

Struttura ospedaliera coinvolta / Hospital facility involved:

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC) SOC Istituto di Genetica Medica

Tipologia di attività assistenziale prevista in relazione alle esigenze del programma di ricerca / Type of care activity scheduled in relation to the needs of the research program:

Nessun contatto con pazienti ma solo con dati clinici sensibili. / No contact with patients but only with sensitive clinical data.

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

€ 19.367,00

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

12 mesi / months

Finanziamento / Financed by:

La copertura finanziaria graverà sui fondi/progetto:

- Risorse d'Ateneo: bando interno finanziamento assegni 2023 (D.R. n. 406/2023);
- Progetto/fondi: RICLIB_DAMANTE.

Requisiti di ammissione / Minimum qualifications necessary:

- Possesso del titolo di Dottore di ricerca o titolo equivalente conseguito all'estero;
- possesso di un curriculum scientifico professionale idoneo allo svolgimento dell'attività di ricerca contemplata.
- Research doctorate or equivalent qualification obtained abroad;
- professional scientific curriculum suitable for the research activity above mentioned.



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	In presenza / On site
	Data / Date	20 dicembre / December 2023
	Ora / Time	9:30 / 9:30 am (Italian time)
	Luogo / Place	Aula ex-presidenza presso il Dipartimento di area medica (DAME) Piazzale M. Kolbe, 4 – 33100 Udine (UD)

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

Commissione giudicatrice / Examining Board:

Nome e Cognome	Qualifica	SSD	Università
Membri Effettivi / Permanent members			
Giuseppe Damante	PO	MED/03	Università degli Studi di Udine
Carla Di Loreto	PO	MED/08	Università degli Studi di Udine
Gianluca Tell	PO	BIO/11	Università degli Studi di Udine
Membro Supplente / Temporary member			
Catia Mio	RTD	MED/03	Università degli Studi di Udine
Alessia Cimadamore	RTD	MED/08	Università degli Studi di Udine