

**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 "Valutazione del potenziale anti-neoplastico di composti basati sulla tecnologia PROTAC" SSD: BIO/10 (responsabile scientifico, Eros Di Giorgio)**

**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.

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

- 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'assegno è stato fruito 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'assegno di ricerca.

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 in regime di *part time*, fatto salvo quanto previsto dalla normativa 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 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.

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.
  - **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 9 aprile 2024 ore 14:00 (ora italiana) e termineranno il 22 aprile 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.

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. 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 analogo 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.diplo-me.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.diplo-me.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;
- 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 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/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)



## Allegato A

### Responsabile scientifico della ricerca / Principal investigator:

Nome e cognome / Name and surname: Eros Di Giorgio  
Qualifica / Position: Ricercatore a tempo determinato / Researcher  
Dipartimento / Department: Area Medica (DAME) / Medicine  
Area MIUR / Research field: 05 - Scienze Biologiche  
Settore concorsuale e Settore scientifico disciplinare / Scientific sector: 05/E1 – BIO/10 (Biochimica)

### 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:

Valutazione del potenziale anti-neoplastico di composti basati sulla tecnologia PROTAC.

#### Text in English:

Evaluation of the antitumor potential of PROTAC-based compounds.

### 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:

Il cancro del colon-retto (CRC) è uno dei tumori più comuni e la terapia adiuvante che include l'oxaliplatino (OxPt) è considerata lo standard per il CRC avanzato. Il 17% dei pazienti con CRC reca mutazioni con perdita di funzione (LOF) in FBXW7, un gene oncosoppressore che codifica per un'E3 ligasi della famiglia SCF. FBXW7 LOF induce resistenza ai chemioterapici come OxPt, mentre il trattamento con Vorinostat, un inibitore aspecifico delle HDAC, sensibilizza le cellule tumorali mutate per FBXW7 alla chemioterapia.

Recentemente abbiamo identificato FBXW7 come l'E3 ligasi di HDAC4, un HDAC di classe IIa che abbiamo scoperto essere coinvolta nella riparazione dei DSBs per ricombinazione omologa (HR). Abbiamo visto che l'inibizione di HDAC4 ripristina la sensibilità a OxPt nelle cellule CRC mutate per FBXW7. Pertanto, la nostra ipotesi è che le cellule tumorali del colon mutate per FBXW7 abbiano livelli aumentati di HDAC4 per ripristinare il riparo per HR. Inoltre, in complesso con HDAC3, HDAC4 controlla l'acetilazione di H3K27 e regola la formazione di super-enhancer (SE), che possono essere utilizzati per prevedere la sensibilità e la resistenza a OxPt.

Il composto #11 è un composto PROTAC recentemente sintetizzato ed ottenuto in collaborazione con un gruppo di ricerca americano. È già stato caratterizzato in vitro (Macabuag et al, 2022) e la sua seeding molecule è stata utilizzata in vivo senza dimostrare tossicità fino a 15mg/kg (Chu et al, 2016). In Patient's derived organoids (PDOs) di carcinoma coloretale FBXW7, il trattamento combinato con il composto #11 e l'oxaliplatino determina citotossicità.

Il progetto si propone di studiare la ri-sensibilizzazione al platino dei carcinomi CRC FBXW7 mutati con il composto PROTAC individuato. Verranno utilizzati modelli ex-vivo e 3D di PDO (organoidi derivati da pazienti) e modelli di xenotrapianto murino.

Il cancro pancreatico (PDAC) è dipendente dall'attivazione dell'oncogene KRAS. Composti volti a forzare la degradazione di KRAS si sono dimostrati efficaci nell'eradicare i PDAC in modelli singenici. Il composto LC-2 è l'ultimo di una serie di composti PROTAC volti a degradare KRAS G12C. Lo spegnimento di KRAS tuttavia





comporta l'attivazione di vie metaboliche alternative, quali quelle basate sul catabolismo della glutammina, della serina e dell'arginina e che sostengono la crescita tumorale rendendo le cellule tumorali refrattarie all'inibizione di KRAS e non più dipendenti dalla glicolisi aerobia. L'inibizione combinata della citrullinazione e di KRAS ha dato ottimi risultati in modelli cellulari.

In questo progetto ci si propone di identificare il meccanismo molecolare di tale sinergia e di confermare le evidenze scientifiche in vivo.

L'assegnista di ricerca sarà coinvolto in:

- a) generazione e caratterizzazione di organoidi cellulari;
- b) generazione di modelli di xenotrapianto per la valutazione dell'efficacia in vivo;
- c) valutazione dello stato metabolico cellulare post-trattamento;
- d) redazione di un manoscritto.

Verranno valutati i titoli (diplomi di laurea con votazione finale, dottorato di ricerca, pubblicazioni scientifiche, attività di ricerca su temi analoghi a quelli proposti).

#### Text in English:

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancer, and adjuvant therapy with oxaliplatin (OxPt) is considered the standard of care for advanced CRC. Seventeen percent of colorectal cancer patients carry loss-of-function (LOF) mutations in FBXW7, a tumor suppressor gene encoding an E3 ligase of the SCF family. FBXW7 LOF induces resistance to chemotherapeutic agents such as OxPt, while treatment with vorinostat, a non-specific HDAC inhibitor, sensitizes FBXW7-mutated tumor cells to chemotherapy.

We recently identified FBXW7 as an E3 ligase of HDAC4, a class IIa HDAC, which we discovered to be involved in the repair of DSBs by homologous recombination (HR). We found that inhibition of HDAC4 restores sensitivity to OxPt in FBXW7-mutated CRC cells. Therefore, our hypothesis is that FBXW7-mutated colorectal cancer cells have increased HDAC4 levels to restore HR repair. Furthermore, HDAC4 in complex with HDAC3 controls the acetylation of H3K27 and regulates the formation of super-enhancers (SEs), which can be used to predict sensitivity and resistance to OxPt.

Compound #11 is a PROTAC compound that was recently synthesized and obtained in collaboration with an American research group. It has already been characterized in vitro (Macabuag et al., 2022), and its seeding molecule has been used in vivo with no evidence of toxicity up to 15 mg/kg (Chu et al., 2016). In patient-derived organoids (PDOs) of colorectal carcinoma FBXW7, combined treatment with compound #11 and oxaliplatin results in cytotoxicity.

The project aims to investigate the re-sensitization to OxPt of FBXW7 mutated colorectal carcinomas with the identified PROTAC compound. Ex vivo and 3D models of PDO (patient-derived organoids) and mouse xenograft models will be used.

Pancreatic cancer (PDAC) is dependent on activation of the KRAS oncogene. Agents designed to force KRAS degradation have been shown to be effective in eradicating PDACs in syngeneic models. Compound LC-2 is the latest in a series of PROTAC compounds that target KRAS G12C for degradation. However, elimination of KRAS requires activation of alternative metabolic pathways, such as those based on glutamine, serine and arginine degradation, which promote tumor growth, rendering tumor cells refractory to KRAS inhibition and no longer dependent on glycolysis. The combined inhibition of citrullination and KRAS has led to excellent results in cellular models.

In this project we want to identify the molecular mechanism of this synergy and confirm the scientific findings in vivo.

The research fellow will be involved in:

- a) generation and characterization of cellular organoids;
- b) generation of xenograft models for the evaluation of in vivo efficacy;
- c) evaluation of the post-treatment cellular metabolic state;



d) drafting a manuscript.

Qualifications will be evaluated (degree diplomas with final grade, research doctorate, scientific publications, research activities on topics similar to those proposed).

**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:**

€ 19.367,00

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

12 mesi / months

**Finanziamento / Financed by:**

La copertura finanziaria graverà su fondi AIRC - MFAG ID25000. Titolo del progetto: "A druggable approach to modulate cancer epigenetics". Responsabile scientifico: dott. Eros Di Giorgio. CUP: G25F21000300007.

**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.

**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 soli titoli. / Assessment of qualifications only.



**Commissione giudicatrice / Examining Board:**

Nome e Cognome	Qualifica	SSD	Università
<b>Membri Effettivi / Permanent members</b>			
Eros Di Giorgio	RTD	BIO/10	Università degli Studi di Udine
Marina Comelli	RU	BIO/10	Università degli Studi di Udine
Giovanna Lippe	PO	BIO/10	Università degli Studi di Udine
<b>Membro Supplente / Temporary member</b>			
Claudio Brancolini	PO	BIO/13	Università degli Studi di Udine