

**AVVISO DI PROCEDURA DI VALUTAZIONE COMPARATIVA PER TITOLI PER L’AFFIDAMENTO
DI INCARICHI DI LAVORO AUTONOMO**

Rep. n. _____ del _____

IL CAPO SERVIZIO

- Visto** il D. Lgs. 165/2001 e, in particolare, l’art. 7, commi 5 bis e 6;
- Visto** il Regolamento di Ateneo per il conferimento di incarichi di collaborazione esterna e successive modifiche, che disciplina tra l’altro le procedure di valutazione comparativa di cui sopra;
- Visto** la delibera del 05/04/2023;
- Vista** la ricognizione interna effettuata a mezzo posta elettronica in data 18/04/2023;
- Considerato** che non è pervenuta nei termini richiesti alcuna dichiarazione di disponibilità da parte del personale in servizio presso l’Università di Genova allo svolgimento dell’attività prevista;
- Considerata** l’impellente necessità di procedere alla conclusione del progetto *“Valutazione degli effetti del trattamento con abatacept (CTLA4-Ig) nel migliorare l’azione dei glucocorticoidi in colture cellulari di macrofagi isolati da pazienti affetti da artrite reumatoide di nuova insorgenza promuovendo la transizione di queste cellule da un fenotipo pro-infiammatorio ad un fenotipo antinfiammatorio”*
- Ravvisata** la necessità di affidare a personale esterno, al fine di concludere il progetto sopra menzionato, un incarico avente per oggetto:
Attività di supporto alla ricerca, valutazione degli effetti del trattamento con abatacept (CTLA4-Ig) nel migliorare l’azione dei glucocorticoidi in colture cellulari di macrofagi isolati da pazienti affetti da artrite reumatoide di nuova insorgenza promuovendo la transizione di queste cellule da un fenotipo pro-infiammatorio ad un fenotipo antinfiammatorio.
Nello specifico:
- Isolamento di monociti prelevati da pazienti affetti da artrite reumatoide, loro differenziamento a macrofagi e successivo trattamento, come indicato nel progetto di ricerca.
 - Allestimento di colture di macrofagi di derivazione monocitaria prelevati da soggetti sani volontari, stimolati al fine per ottenere un modello sperimentali in vitro di cellule macrofagiche patologiche e successivo trattamento con abatacept e prednisolone (glucocorticoide).
 - Valutazione della espressione genica e della sintesi proteica di citochine (IL1, IL6, TNFa, IL4) prodotte dai macrofagi che svolgono un ruolo chiave del processo infiammatorio in corso di artrite reumatoide.
 - Valutazione dell’espressione genica e proteica di molecole di superficie (CD80, CD86, CD204, CD163, CD206) e funzionali (MerTK) che caratterizzano la transizione dei macrofagi dal fenotipo pro-infiammatorio a quello anti-infiammatorio specifico della patologia in fase di remissione.
- Considerato** che le prestazioni richieste sono altamente qualificate e sono necessarie per sopperire ad una esigenza di natura temporanea;
- Verificata** la disponibilità di bilancio sul progetto:
➢ 100007-2018-MC-ALTINT_COM_003

DETERMINA

1. Ai sensi dell'art. 7 del Regolamento di Ateneo per il conferimento di incarichi di collaborazione esterna, è indetta una procedura comparativa per titoli, per l'affidamento di n. 1 incarico di lavoro autonomo avente ad oggetto attività di supporto alla ricerca.

2. La prestazione da svolgere è dettagliatamente descritta nella "scheda progetto" che fa parte integrante del presente avviso.

3. Per poter essere ammessi alla procedura i candidati dovranno essere in possesso dei seguenti requisiti:

- Laurea Magistrale in Biologia o laurea in Scienze Biologiche-vecchio ordinamento;
- Conoscenza lingua inglese scritta e parlata;
- Dimostrata esperienza nel campo della ricerca di base e traslazionale nell'ambito di malattie autoimmuni reumatologiche;
- Conoscenza approfondita delle tecniche di biologia molecolare, proteomica, di immunostaining;
- Ottima competenza degli ambienti di lavoro Microsoft Office (in particolare MS Excel) e di altri software scientifici (es. software per bibliografia, statistica medica, etc.);
- Non aver riportato condanne penali definitivamente accertate che incidano sulla moralità professionale, non essere destinatario di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di prevenzione, o in ogni caso non trovarsi in situazioni a cui la legge ricollega un'incapacità di contrarre con le Pubbliche Amministrazioni;
- Non avere motivi di incompatibilità previsti dalla legge o legati ad interessi di qualsiasi natura con riferimento all'oggetto dell'incarico;
- Godimento dei diritti civili e politici;
- Godimento dell'elettorato attivo;
- Possesso dei requisiti di idoneità tecnico professionali ex art. 26, comma 1, lett. a), punto 2, del D. Lgs. 81/08 e allegato XVII (di norma per prestazioni intellettuali il possesso di tali requisiti si limita alla regolarità contributiva nei confronti degli enti previdenziali competenti).

Costituiscono titoli preferenziali:

- Pubblicazioni scientifiche inerenti agli argomenti della ricerca

Ai sensi dell'art.18, comma 1, lett. c) della Legge 30.12.2010, n. 240, non possono essere ammessi alla valutazione comparativa coloro che abbiano un grado di parentela o di affinità, fino al quarto grado compreso, o che siano coniugi di un professore appartenente alla struttura che intende stipulare il contratto, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Università.

I cittadini stranieri dovranno essere in possesso di un titolo di studio riconosciuto equipollente a quelli di cui al precedente comma in base ad accordi internazionali, ovvero con le modalità di cui all'art. 332 del Testo Unico 31/8/1933, numero 1592. Tale equipollenza dovrà risultare da idonea certificazione rilasciata dalle competenti autorità.

4. Costituiscono titoli di valutazione in sede di procedura comparativa:

- a) Titolo di studio minimo previsto per l'accesso: voto di laurea **punti 10** (110/110 e lode - 110/110 punti 9 - punti 0,25 in meno per ogni punteggio inferiore a 110/110);
- b) Conoscenza lingua inglese scritta e parlata: fino ad un massimo di **punti 10**;

- c) Dimostrata esperienza nel campo della ricerca di base e traslazionale nell'ambito di malattie autoimmuni reumatologiche fino ad un massimo di **punti 10**;
- d) Conoscenza approfondita delle tecniche di biologia molecolare, proteomica, di immunostaining: fino ad un massimo di **punti 10**;
- e) Ottima competenza degli ambienti di lavoro Microsoft Office (in particolare MS Excel) e di altri software scientifici (es. software per bibliografia, statistica medica, etc.): fino ad un massimo di **punti 10**.

5. Le domande di partecipazione – redatte secondo gli allegati moduli A e B e corredate da un *curriculum* professionale e dalla copia di un documento di riconoscimento – dovranno essere consegnate (anche a mezzo e-mail all'indirizzo valentina.careri@unige.it, firmate e in formato PDF)

a: Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - Università degli Studi di Genova – Direzione – Viale Benedetto XV, 6 - 16132 Genova - entro e non oltre le ore 12:00 del decimo giorno a partire dalla data di pubblicazione dell'avviso di procedura comparativa sul sito dell'Ateneo;

6. La valutazione degli elementi di cui al precedente punto 4 sarà effettuata da un'apposita commissione, composta da:

- Prof. Alberto Ballestrero
- Prof. Maurizio Cutolo
- Prof.ssa Sabrina Paolino

L'esito della procedura sarà pubblicato sul sito internet dell'Università nella sezione degli avvisi di procedura comparativa. Apposita comunicazione sarà inviata per posta elettronica - all'indirizzo e-mail comunicato nella domanda - al solo vincitore della medesima.

8. Qualora il vincitore sia un pubblico dipendente il conferimento dell'incarico sarà subordinato alla preventiva autorizzazione dell'Amministrazione di appartenenza ai sensi dell'art. 53, commi 7, 8 e 10 del D.Lgs. n. 165/2001.

9. Il contratto sarà stipulato nelle forme di legge entro 30 giorni dal ricevimento dell'esito da parte del vincitore della procedura fatti salvi i tempi necessari per acquisire l'ulteriore autorizzazione di cui al punto 8. Trascorso tale termine senza che, per colpa del professionista, si addivenga alla stipula, ai sensi dell'art. 9 del Regolamento per il conferimento di incarichi di collaborazione esterna, si provvederà a contattare gli eventuali professionisti ammessi alla procedura secondo l'ordine di graduatoria.

10. L'incarico sarà svolto personalmente dal soggetto selezionato, in piena autonomia e senza vincolo di subordinazione. Il collaboratore non è inserito nell'organizzazione gerarchica dell'Amministrazione committente. Referente sarà la **Prof. Maurizio Cutolo**.

11. L'efficacia del contratto sarà condizionata alla pubblicazione dei relativi dati sul sito web di Ateneo ai sensi dell'art. 3, comma 18, della L.n. 244/2007.

12. L'incarico avrà la durata di **6 mesi**.

13. Il compenso lordo onnicomprensivo al prestatore è stabilito in **€ 15.000,00** iva inclusa, e comprensivo di ogni onere previdenziale ed assistenziale, e graverà sulla voce:

➤ 100007-2018-MC-ALTINT_COM_003

14. Gli oneri per la sicurezza sono stati definiti pari a 0 e, ai sensi dell'art. 26, comma 3 bis del D.Lgs. 81/09, trattandosi di prestazione intellettuale, non è stato redatto il Documento Unico di Valutazione dei Rischi da Interferenza (DUVRI).

15. Il Responsabile del procedimento è il Capo Servizio Dott.ssa Daniela Gatti.

16. Il trattamento dei dati personali del collaboratore avverrà secondo le modalità stabilite dal Regolamento (UE) 679/2016 "Regolamento Generale sulla protezione dei dati" e dal D.Lgs. n.196/2003 ove compatibili nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, limitazione della finalità, minimizzazione dei dati, esattezza, limitazione della conservazione, integrità, riservatezza e responsabilizzazione.

17. Copia dell'avviso di indizione della presente procedura comparativa sarà pubblicata sul sito Internet dell'Ateneo.

Il Capo Servizio
Dott.ssa Daniela Gatti
(Firmato digitalmente)

SCHEDA PROGETTO

Responsabile del progetto e dell'esecuzione del contratto:

CUTOLO MAURIZIO

Laboratorio di reumatologia sperimentale e UO di reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna-Di.M.I – Università degli Studi di Genova –IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata che coinvolge le cellule dell'immunità innata e adattativa, le quali sono caratterizzate da una produzione deregolata di citochine pro-infiammatorie, quali interleuchina-6 (IL6), IL1 β e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF α), portando ad un danno articolare avanzato a livello del tessuto sinoviale, della cartilagine e dell'osso. Tra i diversi tipi cellulari che partecipano al processo infiammatorio, i macrofagi svolgono un ruolo chiave contribuendo alla normale omeostasi dei tessuti e agendo come cellule presentanti l'antigene responsabili dell'attivazione immunitaria adattativa, dell'eliminazione dei patogeni, e della risoluzione dell'infiammazione.

I macrofagi sono classificati sulla base del loro stato di polarizzazione come macrofagi classicamente attivati (M1) e alternativamente attivati (M2), sebbene diversi studi suggeriscano che possano presentare caratteristiche condivise tra i due fenotipi descritti.

I macrofagi M1 svolgono un ruolo importante nella fase iniziale e nello sviluppo dell'infiammazione producendo un gran numero di fattori pro-infiammatori, come IL6, IL1 β , TNF α , IL23 e IL12. Questo fenotipo macrofagico è attivato da citochine Th-1, interferone- γ (IFN γ) o lipopolisaccaride (LPS) ed è caratterizzato da un'elevata espressione di recettori toll-like (TLR2 e 4), cluster di differenziazione 80 e 86 (CD80, CD86) e ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS/NOS2).

I macrofagi M2 sono caratterizzati dall'espressione di specifici marcatori di superficie cellulare, principalmente il recettore del mannosio-1 (CD206) e i recettori scavenger dei macrofagi (CD204 e CD163). Questi macrofagi secernono alti livelli di chemochine, citochine e fattori di crescita, compresi i ligandi delle chemochine (motivo C-C) (CCL17, CCL18 e CCL22), IL10 e il TGF- β 1. Recentemente, i macrofagi M2 sono stati suddivisi in quattro sottogruppi, in base alle molecole che ne determinano la loro attivazione. I macrofagi M2a sono attivati da IL-4 e IL-13 e sono coinvolti nell'uccisione dei patogeni extracellulari, nell'eliminazione dei detriti e nella promozione del rimodellamento dei tessuti e della guarigione delle ferite; i macrofagi M2b sono attivati dai TLR, dal ligando del recettore IL1 o da immunocomplessi e secernono alti livelli di citochine pro-infiammatorie, come IL12, IL6, IL1 β e TNF α . I macrofagi M2c sono attivati dai glucocorticoidi e sono caratterizzati da una elevata produzione di IL10 e TGF β , contribuendo così alla regolazione e all'inibizione dell'infiammazione. Le cellule M2b e M2c sono chiamate "macrofagi regolatori". Infine, i macrofagi M2d sono attivati dalla co-stimolazione TLR e agonisti del recettore A2A, ed esprimono alti livelli di IL10 e fattore di crescita dell'endotelio vascolare. Studi recenti hanno evidenziato come una delle principali cause del danno articolare in AR è rappresentata dallo squilibrio tra i macrofagi M1 e M2.

I glucocorticoidi (GC) sono una classe di ormoni steroidei endogeni prodotti dalle ghiandole surrenali e svolgono un ruolo centrale nel trattamento dell'AR, mostrando rapidi effetti grazie alle loro forti proprietà antinfiammatorie e immunosoppressive. Questi effetti sono esercitati attraverso diversi meccanismi d'azione, inclusi gli effetti genomici e non genomici mediati rispettivamente dai recettori citosolici dei GC (cGCR) e dai GCR legati alla membrana. Inoltre, gli effetti immunosoppressivi e antinfiammatori dei GC possono comportare la riduzione o l'inibizione di alcuni fattori di trascrizione, incluso il fattore nucleare-kB (NFkB).

Abatacept è una proteina di fusione ricombinante solubile e un farmaco biologico antireumatico modificante la malattia (bDMARD), che comprende il dominio extracellulare del CTLA4 umano, con un'elevata avidità di legame per le molecole CD80/CD86 espresse sulla membrana cellulare delle cellule presentanti l'antigene, quali ad esempio i macrofagi, per impedire la completa attivazione delle cellule T. Come ampiamente dimostrato, nelle colture cellulari di macrofagi sinoviali isolati da pazienti affetti da AR, abatacept è in grado di interferire con la capacità migratoria di queste cellule e la loro produzione di citochine pro-infiammatorie (IL6, TNF α e IL1 β) attraverso l'inibizione della attivazione di NFkB.

Oggetto della prestazione:

Valutazione degli effetti del trattamento con abatacept (CTLA4-Ig) nel migliorare l'azione dei glucocorticoidi in colture cellulari di macrofagi isolati da pazienti affetti da artrite reumatoide di nuova insorgenza

promuovendo la transizione di queste cellule da un fenotipo pro-infiammatorio ad un fenotipo anti-infiammatorio.

Descrizione dettagliata della prestazione:

- Isolamento di monociti prelevati da pazienti affetti da artrite reumatoide, loro differenziamento a macrofagi e successivo trattamento, come indicato nel progetto di ricerca.
- Allestimento di colture di macrofagi di derivazione monocitaria prelevati da soggetti sani volontari, stimolati al fine per ottenere un modello sperimentali *in vitro* di cellule macrofagiche patologiche e successivo trattamento con abatacept e prednisolone (glucocorticoide).
- Valutazione della espressione genica e della sintesi proteica di citochine (IL1, IL6, TNFa, IL4) prodotte dai macrofagi che svolgono un ruolo chiave del processo infiammatorio in corso di artrite reumatoide.
- Valutazione dell'espressione genica e proteica di molecole di superficie (CD80, CD86, CD204, CD163, CD206) e funzionali (MerTK) che caratterizzano la transizione dei macrofagi dal fenotipo pro-infiammatorio a quello anti-infiammatorio specifico della patologia in fase di remissione.

Sede di esecuzione del progetto:

Laboratorio di reumatologia sperimentale UO di reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Univeristà degli Studi di Genova

Competenze richieste al prestatore:

- Laurea Magistrale in Biologia o laurea in Scienze Biologiche-vecchio ordinamento;
- Conoscenza lingua inglese scritta e parlata;
- Dimostrata esperienza nel campo della ricerca di base e traslazionale nell'ambito di malattie autoimmuni reumatologiche;
- Conoscenza approfondita delle tecniche di biologia molecolare, proteomica, di immunostaining
- Ottima competenza degli ambienti di lavoro Microsoft Office (in particolare MS Excel) e di altri software scientifici (es. software per bibliografia, statistica medica, etc.);
- Pubblicazioni scientifiche inerenti agli argomenti della ricerca - (titolo preferenziale).

Durata del progetto:

6 mesi

Compenso: € 15.000,00

Fondi: 100007-2018-MC-ALTINT_COM_003

Natura Fiscale della prestazione:

Contratti che hanno per oggetto una prestazione unica a esecuzione pressoché istantanea (carattere episodico quali studi, consulenze etc) e nell'ambito dei quali il committente effettua il controllo del solo risultato che si propone di ottenere: lavoro autonomo – redditi diversi (art. 67, comma 1, lett. I, D.P.R. 917/86 TUIR);

- *lavoro autonomo - redditi di lavoro autonomo- professionisti abituali (art. 53, comma 1, D.P.R. 917/86 TUIR)*

Firmato il Responsabile Scientifico

Maurizio Cutolo