



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO

Decreto n. 41705 (1120) del 03/02/2021

Anno 2021

BANDO COFINANZIATO

IL DIRETTORE

- VISTA la Legge 30 dicembre 2010 n. 240, art. 22, in materia di assegni di ricerca ed in particolare il comma 4, lettera b);
- VISTA la Legge n. 476 del 13 agosto 1984 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n. 335 dell'8 agosto 1995 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n. 127 del 15 maggio 1997 e successive modificazioni;
- VISTO il D.P.R. n. 445 del 28 dicembre 2000;
- VISTA la Legge n. 241 del 7 agosto 1990 e successive modifiche;
- VISTO lo Statuto dell'Università degli Studi di Firenze
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo di attuazione della legge n. 241/1990 e successive modifiche e integrazioni, in materia di accesso ai documenti amministrativi;
- VISTO il Decreto Legislativo n. 196 del 30 giugno 2003, Codice sulla protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo in materia di protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze;
- VISTO il Decreto Rettorale n.68910 (550) del 14 maggio 2020 di emanazione del "Regolamento per il conferimento di Assegni di ricerca di cui all'art.22 della legge 30 dicembre 2010 n.240
- VISTO il Decreto del Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca 9 marzo 2011 n. 102 che stabilisce l'importo minimo lordo annuo degli assegni di ricerca;
- VISTE le delibere del Senato Accademico e del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 29 aprile e 30 aprile 2020 che stabiliscono l'importo lordo annuo massimo degli assegni di ricerca;
- RICHIAMATO il Decreto Rettorale n. 56053 (471) del 09/04/2020 contenente le Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca;
- VERIFICATA, a cura del Direttore di Dipartimento, la disponibilità finanziaria sul proprio bilancio per la copertura finanziaria dell'importo dell'assegno di cui al presente bando;
- VISTA la delibera del Consiglio del **Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA) del 25 Gennaio 2021** che approva l'apertura di una nuova selezione per assegni di ricerca finanziati dal Dipartimento per un importo di **23.786,76 euro** che graverà: per **21.786,76 euro** sui fondi di ricerca di cui è titolare la Prof.ssa Eleonora Gambineri e per **2.000,00 euro** sul budget di Ateneo 2021, per il finanziamento di assegni di ricerca;
- **PRESO ATTO della situazione di emergenza sanitaria nazionale Covid-19 che impone l'adozione di misure volte a ridurre il diffondersi dell'epidemia, che non consentono di effettuare colloqui di selezione in presenza;**
- **RICHIAMATO il Decreto del Rettore del 09/04/2020 Prot. n. 56053 (Repertorio n. 471/2020) contenente le Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca;**

l'emanazione del seguente:

Bando di selezione, per titoli e colloquio per n. 1 assegno dell'Area Biomedica, per lo svolgimento di attività di ricerca.

Art.1

E' indetta una selezione, per titoli e colloquio, a n. 1 Assegno per lo svolgimento di attività di ricerca da svolgersi come sotto indicato:

SETTORE DISCIPLINARE	PROGRAMMA DI RICERCA	REQUISITI CURRICULARI E TITOLI DI STUDIO AI SENSI DELL'ART.3 DEL REGOLAMENTO	INDIRIZZO DELLA STRUTTURA DI AFFERENZA	NUMERO ASSEGNI
MED/38	<p>Titolo della ricerca da svolgere:</p> <p>“Immunodeficienze primarie ed immunodisregolazioni: approccio genetico e funzionale per l'identificazione di biomarcatori predittivi di deficit immunologico”.</p> <p>Responsabile Scientifico: Prof.ssa Eleonora Gambineri</p>	<ul style="list-style-type: none">- Laurea V.O. in Biotecnologie Mediche oppure in Biologia, o corrispondenti lauree specialistiche/magistrali N.O., o equipollenti/equiparate, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere- Esperienza nello studio di malattie oncematologiche ed immunologiche- Esperienza nell'analisi genetica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS)- Conoscenza di tecniche di espressione genica, studi di transfezione e traduzione cellulare, citometria a flusso, colture cellulari e/o modelli sperimentali animali- Buona conoscenza di software e database per analisi di sequenze di DNA e proteine- Buona conoscenza della lingua inglese- Curriculum scientifico-professionale idoneo allo svolgimento della ricerca	<p>Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA) - Viale Pieraccini 6 - Firenze</p>	1

Il programma dettagliato della ricerca è parte integrante del presente bando.

Art. 2

Conferimento dell'assegno - Rinnovo

Ai selezionati, subordinatamente all'accertamento delle disponibilità dei fondi e secondo le modalità indicate nel successivo art. 9, sarà conferito un assegno pari a **Euro 19.367,00** annui, al lordo degli oneri previdenziali a carico dell'assegnista, che sarà erogato in rate mensili posticipate.

Tale assegno è conferito per la durata di **un anno con decorrenza 1 Aprile 2021** e potrà eventualmente essere rinnovato nel limite massimo di **sei** anni complessivi con lo stesso soggetto, come normato dall'art. 22 della L. 240/2010 e successive modificazioni, 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.

La durata massima complessiva dei rapporti instaurati con i titolari degli assegni e dei contratti di cui all'articolo 24 della L. 240/2010, interscambi anche con Atenei diversi, statali, non statali o telematici, nonché con gli enti di cui al comma 4 dell'art. 3 del Regolamento, non può in ogni caso superare quanto previsto dalla normativa nazionale vigente. Ai fini della durata dei predetti rapporti non

rilevano i periodi trascorsi in aspettativa per maternità o per motivi di salute secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Il rinnovo è comunque subordinato ad una positiva valutazione dell'attività svolta da parte del responsabile della ricerca e di una Commissione di Dipartimento, oltre che alla effettiva disponibilità del budget.

Art. 3

Requisiti per l'ammissione alla selezione

Possono candidarsi alla selezione i candidati in possesso di:

- **Laurea V.O. in Biotecnologie Mediche oppure in Biologia, o corrispondenti lauree specialistiche/magistrali N.O., o equipollenti/equiparate, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere**
- **Esperienza nello studio di malattie onco-ematologiche ed immunologiche**
- **Esperienza nell'analisi genetica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS)**
- **Conoscenza di tecniche di espressione genica, studi di transfezione e traduzione cellulare, citometria a flusso, colture cellulari e/o modelli sperimentali animali**
- **Buona conoscenza di software e database per analisi di sequenze di DNA e proteine**
- **Buona conoscenza della lingua inglese**
- **Curriculum scientifico-professionale idoneo allo svolgimento della ricerca;**

I requisiti devono essere posseduti alla data di scadenza del bando.

Il possesso del titolo di dottorato di ricerca o PhD o equivalente conseguito all'estero ovvero il titolo di specializzazione di area medica costituiscono **titolo preferenziale** ai fini dell'attribuzione degli assegni

Ai fini della valutazione del titolo di dottore di ricerca, la discussione della tesi deve essere precedente rispetto all'inizio della procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione

Tutti i titoli conseguiti all'estero (laurea, dottorato ed eventuali altri titoli) dovranno essere, di norma, preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia. L'equivalenza dei predetti titoli conseguiti all'estero che non siano già stati riconosciuti, verrà valutata, unicamente ai fini dell'ammissione del candidato alla presente selezione, dalla Commissione giudicatrice al momento dell'esame dei titoli sulla base di idonea documentazione presentata in fase di candidatura (art. 5 comma 4).

I vincitori in possesso di titolo di studio conseguito all'estero, che non siano in possesso del decreto di equipollenza, dovranno trasmettere **entro trenta giorni** dal decreto di approvazione degli atti della selezione e comunque all'atto della sottoscrizione del contratto, la traduzione ufficiale con dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia. **Verrà disposta la decadenza dal diritto alla sottoscrizione del contratto nel caso in cui i documenti non pervengano entro il suddetto termine.**

Art. 4

Presentazione della domanda e dei titoli

La domanda di partecipazione alla selezione, redatta secondo il fac-simile di cui **all'allegato 1**, dovrà essere inviata al Direttore del **Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e**

Salute del Bambino (NEUROFARBA) esclusivamente per via telematica, secondo le seguenti modalità:

a) con **Posta Certificata al seguente indirizzo: neurofarba@pec.unifi.it**. I candidati a loro volta dovranno essere titolari di casella di posta elettronica certificata.

Oppure

b) con **E-mail al seguente indirizzo: lucia.pistolesi@unifi.it**

La domanda dovrà essere sottoscritta dal candidato e inviata scannerizzata in formato PDF, unitamente a copia del documento di identità, in corso di validità. Ogni allegato dovrà essere in formato PDF.

Nell'oggetto della mail dovrà essere riportata la dicitura: "Domanda per l'assegno di cui al Bando D.D. n _____ del _____"

La scadenza per la presentazione della domanda per la selezione è – pena l'esclusione - il giorno 03/03/2021

La data del colloquio è fissata alle ore 12,00 del giorno 11 Marzo 2021.

Tale indicazione vale a tutti gli effetti come notifica di convocazione.

Per sostenere il colloquio i candidati dovranno essere muniti di un documento di riconoscimento in corso di validità.

Il colloquio sarà svolto in modalità telematica secondo quanto previsto dalle *Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca (D.R. n. 56053 (471) del 09/04/2020)*.

Nella domanda il candidato deve indicare l'esatta denominazione della selezione cui intende partecipare, indicando l'area e la ricerca di cui al precedente art. 1.

Deve inoltre dichiarare sotto la propria responsabilità, ai sensi del DPR n. 445/2000, quanto segue:

- nome e cognome, codice fiscale, data e luogo di nascita e cittadinanza;
- luogo di residenza ed il recapito eletto ai fini della selezione (specificando CAP e recapito telefonico) nonché l'indirizzo mail per eventuali comunicazioni relative al presente bando;
- il titolo di studio richiesto, la data, l'Università e la Nazione presso cui è stato conseguito;
- di non essere destinatario di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario giudiziale ai sensi della vigente normativa, ovvero di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza, l'autorità giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento e le sanzioni riportate);
- di non essere stato destituito, dispensato da precedente impiego presso una pubblica Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato dichiarato decaduto da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio 1957, n. 3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato dal servizio a seguito di licenziamento disciplinare;
- di non essere a conoscenza di essere sottoposto a procedimenti penali, ovvero di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;

- di godere dei diritti civili e politici;
- di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art. 22, comma 1, Legge 240/2010;
- le eventuali titolarità di assegni di ricerca relative a precedenti periodi svolti ai sensi dell'art.22 della Legge 240/2010;
- di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

Art. 5

Documentazione da allegare alla domanda

Il candidato dovrà allegare alla domanda:

- copia di un documento di identità in corso di validità.
- il curriculum scientifico professionale redatto secondo il formato europeo in italiano o in inglese e sottoscritto dal candidato, debitamente documentato;
- i titoli scientifici e le pubblicazioni che il candidato ritenga utili, scansionati in formato pdf.
- l'autocertificazione relativa ai titoli accademici posseduti, sia quelli richiesti per la partecipazione alla selezione sia eventuali ulteriori titoli ritenuti utili ai fini della valutazione, con l'indicazione dell'istituzione che li ha rilasciati e della data di conseguimento (**Allegato 2**);
- per i titoli di studio conseguiti all'estero, se già dichiarati equipollenti, dovrà allegare la relativa certificazione; in caso contrario, dovrà allegare i certificati relativi ai titoli accademici conseguiti all'estero con traduzione ufficiale in lingua italiana;
- elenco sottoscritto e datato dei titoli, di eventuali attestati e di quant'altro dichiarato, nonché delle migliori pubblicazioni con tutti i riferimenti necessari per una loro corretta individuazione (**Allegato 3**).
- **dichiarazione di accettazione della modalità telematica del colloquio (Allegato 5)**

Al fine di consentire il successivo inserimento dei dati relativi al contratto per assegnista nella banca dati MIUR, dovrà essere **compilata integralmente e sottoscritta dal candidato**, la Scheda CINECA (**Allegato 4**), il cui contenuto dovrà coincidere con quanto riportato nella domanda.

Tali dati, qualora il candidato risulti vincitore, confluiranno anche nel sito individuale MUR <https://loginmiur.cineca.it>, al quale l'assegnista potrà accedere, previa registrazione.

L'Amministrazione non assume alcuna responsabilità derivante da inesatte indicazioni da parte del candidato o da eventuali disguidi tecnici/informatici nella presentazione della domanda.

Art. 6

Esclusioni

Sono esclusi dalla partecipazione alla selezione i candidati:

- la cui domanda sia stata presentata oltre il termine previsto all'art. 4;
- che abbiano omissso le dichiarazioni richieste circa il possesso dei requisiti per l'ammissione, ovvero che abbiano prodotto dichiarazioni, certificazioni e/o documentazioni false o non conformi;

SONO IN OGNI CASO ESCLUSI dalla procedura selettiva coloro che abbiano un rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art. 18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n. 240, e secondo quanto previsto dall'art.4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice.

L'Amministrazione potrà adottare in qualsiasi momento, il provvedimento di esclusione nei casi di carenza dei requisiti richiesti.

L'Amministrazione procederà a controlli sulla veridicità del contenuto delle dichiarazioni sostitutive.

Art. 7

Composizione della Commissione giudicatrice

La Commissione giudicatrice, nominata dopo la scadenza del bando con decreto del Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), pubblicato sull'Albo Ufficiale di Ateneo, sarà composta da tre membri scelti fra professori di ruolo e ricercatori appartenenti all'area scientifica in cui sarà svolta l'attività di ricerca. La Commissione potrà essere integrata da un rappresentante dell'eventuale ente finanziatore. Della commissione farà parte comunque il responsabile della ricerca con il quale il titolare dell'assegno dovrà collaborare.

Art. 8

Valutazione dei titoli e colloquio

La Commissione valuta, ai soli fini dell'ammissione dei candidati, l'equivalenza dei titoli conseguiti all'estero che non siano già stati preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia.

La Commissione procederà quindi ad una valutazione comparativa dei candidati formulando un giudizio analiticamente motivato e identificando il nominativo del candidato che risulta vincitore. A parità di punteggio precede in graduatoria il candidato più giovane di età.

Per la valutazione dei candidati la Commissione disporrà di **100 punti**, **60** dei quali da attribuire complessivamente ai titoli e al curriculum scientifico professionale del candidato ed i restanti **40** punti da riservare al colloquio.

La valutazione dei titoli verrà effettuata prima del colloquio.

La Commissione procederà preliminarmente alla attribuzione dei punteggi complessivi tra le voci valutabili, dei titoli e del curriculum, come di seguito indicato:

- titoli di studio, ulteriori rispetto ai requisiti richiesti per l'ammissione: fino ad un massimo di **10 punti**;
- curriculum scientifico professionale: fino ad un massimo di **50 punti**

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nella valutazione dei titoli per poter essere ammessi al colloquio: **40/100 punti**

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nel colloquio per poter essere considerati idonei: **20/100** punti

La Commissione non procederà alla valutazione dei titoli, ove non siano indicati tutti gli elementi e i dati necessari ai fini della medesima.

Nell'ambito del colloquio la Commissione procederà ad accertare, tra le altre, la conoscenza della materia oggetto della valutazione, la chiarezza espositiva e la qualificazione del candidato a svolgere la ricerca oggetto del bando.

La Commissione trasmetterà al Direttore del Dipartimento il verbale con gli esiti della valutazione finale per l'approvazione degli atti.

Gli esiti della valutazione verranno resi pubblici sul sito di Ateneo.

Dei risultati della selezione verrà data comunicazione personale ai selezionati a cura del Dipartimento. Avverso il decreto di approvazione degli atti è ammesso reclamo al Direttore dell'Dipartimento entro dieci giorni a decorrere dalla data di pubblicazione, ai sensi dell'art.12 del vigente Regolamento per il conferimento di assegni di ricerca.

Art. 9

Assicurazione

Il titolare dell'assegno è tenuto a stipulare una polizza assicurativa contro il rischio di infortuni inerenti l'attività di ricerca oggetto del contratto e potrà usufruire dell'assicurazione stipulata dall'Ateneo per

la garanzia infortuni (indicazioni sul sito internet di Ateneo alla pagina <http://www.unifi.it/vp-3514-schema-tipo-di-contratto-per-collaborazione-ad-attivita-di-ricerca.html#assicurazioni>)

Per gli assegni di ricerca da svolgersi in ambito assistenziale, l'azienda Ospedaliero-Universitaria provvederà in relazione alla copertura assicurativa per responsabilità civile verso terzi (ad esclusione della colpa grave) nell'esercizio dell'attività prevista dalla richiesta preliminare di nulla-osta avanzata all'Azienda.

Per gli assegni di sola ricerca la copertura assicurativa per la tutela giudiziaria è a carico del singolo assegnista.

Art. 10

Contratto e documenti

Il Dipartimento provvede a convocare il vincitore della selezione al fine di procedere alla stipula del contratto che regoli la collaborazione all'attività di ricerca, previo accertamento sulla effettiva disponibilità dei fondi.

Al contratto deve essere allegata copia della polizza indicata nel precedente articolo.

I vincitori saranno tenuti, al momento della firma del contratto, a presentare i seguenti documenti in copia:

- documento di identità;
- codice fiscale;
- permesso di soggiorno per motivi compatibili con l'assegno (solo per i cittadini extracomunitari).

I cittadini non appartenenti all'Unione Europea dovranno essere in possesso di uno dei titoli di soggiorno previsti dalla vigente normativa in materia di immigrazione al fine della stipulazione del contratto per assegno di ricerca con l'Università degli Studi di Firenze. Pertanto, non si potrà procedere alla stipula del contratto qualora il vincitore non sia in possesso di idoneo titolo di soggiorno necessario ai fini della sottoscrizione. Qualora si verifichi tale condizione il suddetto candidato verrà dichiarato decaduto e si procederà alla stipula del contratto con altro candidato idoneo in ordine di graduatoria.

L'accertamento di tale condizione verrà effettuato al momento della sottoscrizione del contratto.

Inoltre, costituirà causa di risoluzione del contratto, la perdita del possesso del titolo di soggiorno necessario all'instaurazione e proseguimento dell'attività oggetto del contratto qualora detta perdita si verifichi dopo la stipulazione del medesimo.

Il vincitore con titolo di studio estero, quale requisito di ammissibilità, non in possesso del decreto di equipollenza, e che non abbia trasmesso entro trenta giorni dal decreto di approvazione degli atti della selezione, la traduzione ufficiale con dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia, sarà dichiarato decaduto dal diritto alla sottoscrizione del contratto.

Art. 11

Proprietà intellettuale

La gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale derivanti dalle ricerche svolte dal personale universitario è disciplinata dall'art. 65 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30 del 2005 e s.m.i.) e dal "*Regolamento per la gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale con riferimento alle attività di ricerca svolte da personale universitario*" emanato con D.R. n. 82735 (526) del 08/05/2019, che prevede che, nel caso di ricerca vincolata, ossia finanziata in tutto o in parte da soggetti privati, ovvero realizzata nell'ambito di specifici progetti di ricerca finanziati da soggetti pubblici diversi dall'Università, il diritto di proprietà industriale eventualmente conseguito spetta all'Università, che rimane titolare degli eventuali diritti derivanti da invenzioni ottenute col contributo dei propri ricercatori, ai sensi dell'art.3 del suddetto Regolamento.

Ai sensi dell'articolo 1 co.3 del Regolamento il titolare dell'assegno, con la stipula del contratto, dichiara di accettare l'applicazione delle norme ivi indicate.

Art. 12

Divieto di cumulo – Incompatibilità

L'assegno non può essere cumulato 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 e di ricerca.

Gli assegni per attività di ricerca non possono essere conferiti al personale di ruolo delle Università, delle istituzioni e degli enti pubblici di ricerca e sperimentazione, dell'Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile (ENEA) e dell'Agenzia spaziale italiana (ASI), nonché delle istituzioni il cui diploma di perfezionamento scientifico è stato riconosciuto equipollente al titolo di dottore di ricerca ai sensi dell'articolo 74, quarto comma, del decreto del Presidente della Repubblica 11 luglio 1980, n. 382.

Il personale dipendente in servizio, anche part time o a tempo determinato, presso enti pubblici o soggetti privati diversi rispetto a quelli indicati al punto precedente, può essere titolare di assegno di ricerca a condizione di essere collocato in aspettativa senza assegni per tutta la durata del contratto, ovvero di sospensione del rapporto di lavoro privato.

La titolarità dell'assegno non è compatibile con la partecipazione a corsi di laurea, laurea specialistica o magistrale, master, dottorato di ricerca con borsa o specializzazione medica, in Italia o all'estero.

Il titolare dell'assegno non può essere in rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art. 18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n. 240, e secondo quanto previsto dall'art. 4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice di cui all'art.6 del presente bando.

Il titolare di assegno di ricerca può svolgere attività di lavoro autonomo solo previa autorizzazione del Consiglio del Dipartimento, su parere motivato del Responsabile scientifico dell'assegno, previa verifica che tale attività sia:

- a. compatibile con l'esercizio dell'attività di ricerca prevista per l'assegno;
- b. non pregiudizievole per lo svolgimento delle attività di ricerca;
- c. non portatrice di conflitto di interessi con la specifica attività di ricerca svolta; tenendo conto anche delle regole di rendicontazione previste dall'ente finanziatore.

Art. 13

Sospensione del contratto

L'attività di ricerca deve essere sospesa per maternità. In tale ipotesi trovano applicazione le disposizioni di cui al decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale 12 luglio 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 247 del 23 ottobre 2007 e s.m.i. Il periodo di sospensione obbligatoria per maternità viene recuperato alla naturale scadenza del contratto secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

L'attività di ricerca può essere sospesa per malattia grave o per gravi motivi familiari e in tal caso i periodi di sospensione possono essere recuperati al termine della naturale scadenza del contratto, previo accordo con il docente responsabile e nel rispetto dei limiti imposti dal finanziamento a disposizione.

Durante il periodo di astensione obbligatoria per maternità, l'indennità corrisposta dall'INPS, o da altra cassa previdenziale, è integrata fino a concorrenza dell'intero importo dell'assegno su fondi a carico dell'Ateneo.

Nel caso di congedo per maternità, di congedo per malattia e nelle altre fattispecie di astensione si fa riferimento a quanto previsto all'art.22 comma 6 della Legge 240 del 30/12/2010.

In materia di congedo per malattia trova applicazione l'articolo 1, comma 788, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, e successive modificazioni.

Il provvedimento di sospensione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.

Art. 14

Risoluzione del contratto

Qualora l'assegnista non prosegua l'attività prevista dal programma di ricerca senza giustificato motivo o si renda responsabile di gravi o ripetute mancanze, su motivata richiesta del Responsabile

della ricerca e con delibera del Consiglio di Dipartimento, può essere disposta la risoluzione del contratto ai sensi degli artt. 1453 e ss. del c.c.

Il provvedimento di risoluzione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.

Art. 15

Recesso del titolare dell'assegno di ricerca

Il titolare dell'assegno ha facoltà di recedere dal rapporto, dandone preavviso al Direttore del Dipartimento e al responsabile del progetto di ricerca almeno **quindici** giorni prima.

La mancata comunicazione comporta la trattenuta del corrispettivo rapportata al periodo di mancato preavviso.

Art. 16

Frequenza corsi dottorato di ricerca

Il titolare di assegno di ricerca può frequentare, anche in soprannumero e senza diritto alla borsa di studio, i corsi di dottorato di ricerca, fermo restando il superamento delle prove di ammissione e, se previsto, il pagamento del contributo per l'accesso ai corsi.

Art. 17

Disposizioni in materia fiscale e previdenziale

Si applicano agli assegni di ricerca, in materia fiscale, le disposizioni di cui all'art.4 della legge 13 agosto 1984, n. 476, e successive modificazioni ed integrazioni, e in materia previdenziale, quelle di cui all'art. 2, commi 26 e seguenti, della legge 8 agosto 1995, n. 335, e successive modificazioni ed integrazioni.

Art. 18

Trattamento dei dati personali

I candidati sono invitati a prendere visione dell'“Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento.” Consultabile all'indirizzo:

https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf

Le domande e i documenti prodotti dai candidati costituiscono “documenti amministrativi” rispetto ai quali, salvo casi eccezionali, deve essere esclusa l'esigenza di riservatezza. Tali atti, una volta acquisiti alla procedura concorsuale, escono dalla sfera personale dei partecipanti che, pertanto, non assumono la veste di contro interessati nel giudizio volto all'accesso agli atti della procedura da parte di altro soggetto. Saranno in ogni caso rispettate le disposizioni di cui al Regolamento Generale sulla Protezione dei dati Personali (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (GDPR), relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei Dati Personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, pubblicato sulla GUUE del 04 maggio 2016.

Art. 19

Responsabile del procedimento

Il responsabile del procedimento è il Dott. Francesco Bardazzi, Responsabile Amministrativo del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), viale Gaetano Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, e-mail: francesco.bardazzi@unifi.it

Art. 20

Norme finali e pubblicazione

Per quanto non previsto nel presente bando, si fa riferimento alle vigenti disposizioni legislative regolamentari in materia.

Il bando sarà pubblicato sull'Albo Ufficiale dell'Università degli Studi di Firenze, sul sito internet: <https://www.unifi.it/vp-391-assegni-di-ricerca.html>, sul sito del Ministero della Ricerca e sul sito Euraxess dell'Unione Europea.

Firenze, 03/02/2021

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

f.to digitalmente: Prof. Carlo Dani

FAC-SIMILE DELLA DOMANDA DI AMMISSIONE

Al

Il sottoscritto chiede di partecipare alla selezione di cui al bando emesso con Decreto del Direttore n° del per l'attribuzione di n° 1 assegno di ricerca per le esigenze del Programma di Ricerca:.....

 dell'area..... presso il Dipartimento.....

Consapevole che ai sensi degli artt.75 e 76 del 28/12/00 n° 445, in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca

DICHIARA

Ai sensi degli art. 19, 46 e 47 del D.P.R. 445/2000:

Cognome Nome
 Di essere nato a.....(provincia di.....) il
 Di essere residente a.....(provincia di.....)..
 via.....cap.....
 con recapito agli effetti del concorso qualora diverso dalla residenza:
 città.....(provincia di.....)
 via.....CAP..... n. tel/cell.....
 codice fiscale.....e-mail.....

di possedere la cittadinanza.....

Dichiara inoltre

di possedere:

- il Diploma di laurea ai sensi del Vecchio Ordinamento in....., conseguito in data presso l'Università di con voto.....
- la Laurea specialistica ex D.M. 509/99 e successive modificazioni e integrazioni appartenente alla Classe...../S in..... conseguita in data..... presso l'Università di con voto.....

- la Laurea magistrale ex D.M.270/04 appartenente alla Classe LM-
.....in.....
.....conseguita in data..... presso l'Università di
.....con voto.....
- il seguente titolo di studio estero:
.....conseguito in
data.....presso l'Università di(.....)
con voto.....
- di **essere iscritto** al Dottorato di ricerca in
.....
(ciclo.....) presso l'Università di
.....
Iniziato in data..... che terminerà in data.....
() con borsa () senza borsa
- di **possedere il titolo di Dottore di ricerca/PhD** in
.....conseguito in data.....presso
l'Università di..... ovvero la discussione della tesi di dottorato si
svolgerà in data antecedente alla procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione
(specificare data prevista discussione tesi)
- di **possedere il titolo di Specializzazione** in
conseguito in data.....presso l'Università di.....
- di essere stato titolare di assegno di ricerca (indicare per ogni titolarità di Assegno sede
universitaria e relativo periodo)
presso l'Università di.....dalal.....
.....
- di non essere stato precedentemente titolare di assegno di ricerca;
- di essere in possesso dei seguenti ulteriori titoli di studio e/o professionali (*indicare tutti i dati
necessari per una eventuale verifica da parte della struttura*):
.....
.....
.....
- di non essere destinatario di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di
prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario giudiziale
ai sensi della vigente normativa;
- ovvero
- di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza, l'autorità
giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento e le
sanzioni riportate);
- di non essere stato destituito, dispensato da precedente impiego presso una pubblica
Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato dichiarato
decaduto da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio 1957,
n. 3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da
invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato dal servizio a seguito di licenziamento
disciplinare;
- di non essere a conoscenza di essere sottoposto a procedimenti penali;
ovvero
- di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il
procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;
- di godere dei diritti civili e politici;
- di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art. 22, comma
1, Legge 240/2010;

- di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

Il sottoscritto dichiara di aver preso dell'“Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento.” Consultabile all'indirizzo:

https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf

Data,

Firma

Allegare copia del documento di identità

**Dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà
Resa ai sensi degli artt. 19 e 47 del DPR 28 dicembre 2000, n° 445**

Il sottoscritto/a nato/a il.....
Residente a..... Via..... n.....

Consapevole che ai sensi degli artt. 75 e 76 del DPR 28/12/00, n° 445, in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca:

DICHIARA

- che i documenti allegati alla domanda e sottoelencati sono conformi agli originali in suo possesso

- 1).....
- 2).....
- 3).....
- etc.....

data.....

Il Dichiarante

.....

ELENCO DEGLI ALLEGATI ALLA DOMANDA

Il/La sottoscritto/a (cognome e nome)
.....
nato/a a.....(provincia di.....) il
.....
residente a.....(provincia di.....)
via.....n.....CAP.....
.....

con recapito agli effetti del concorso:
città.....(provincia di.....)
via.....n.....CAP.....
.....
cell.

ALLEGA

alla presente domanda quanto segue:

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)
- 7)
- 8)

Data,

_____ firma

Scheda CINECA per Contratti di Assegni di Ricerca

(I DATI DI SEGUITO INSERITI DOVRANNO CORRISPONDERE A QUELLI INSERITI
NELLA DOMANDA DI PARTECIPAZIONE)

DATI ANAGRAFICI e CONTATTI

Codice Fiscale (scrivere

chiaro) _____

Cognome _____ Nome _____

Sesso _____ Data di nascita ____/____/____ Comune di Nascita _____

Prov. di Nascita _____ Cittadinanza _____

E-

MAIL _____ CELL. _____

INDIRIZZI

RESIDENZA: Via _____ n. _____

cap _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

DOMICILIO (RIFERIMENTO)(indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza)

Via _____ n. _____ cap _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

DOMICILIO FISCALE (indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza)

Via _____ n. _____ cap _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

TITOLI DI STUDIO CONSEGUITI:

(...) Titolo estero _____

() Laurea V.O. _____

() Laurea Specialistica N.O. classe ____/S (_____)

() Laurea Magistrale N.O. classe ____-M (_____)

conseguita presso l'Università di _____

In data _____ (A.A. ____/____) con Voto _____

() Specializzaz. in _____ data _____

A.A. ____/____ Università di _____

() **DOTTORATO DI RICERCA IN**

conseguito in data _____ presso

l'Università: _____

Ciclo _____ Data inizio _____ Data fine _____ durata in
mesi _____

Borsa NO () oppure SI () dal ___/___/___ .al ___/___/___ n. mesi

ISCRIZIONE ALL'ALBO DELL'ORDINE PROFESSIONALE

Della Provincia di _____ Via/Piazza _____

DATI CONTRATTO

Struttura di afferenza: _____

Estremi del bando: Decreto del Direttore n. _____ -del _____

Durata in mesi: _____ Data inizio contratto (gg/mm/aaaa)

Responsabile della ricerca _____

Titolo della Ricerca: _____

Settore di riferimento _____ Settori aggiuntivi (eventuali) _____

Data,

_____ firma

**Dichiarazione di accettazione della modalità telematica per la selezione per assegno di ricerca
di cui al Decreto**

(art 2. Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca -Decreto del Rettore del 09/04/2020 Prot. n. 56053 Repertorio n. 471/2020)

Il/la Sottoscritto/a _____
 c.f. _____ nato/a a _____ (____)
 il ____/____/____, residente a _____ (____) in
 _____ n° ____

DICHIARA

- - di accettare la modalità telematica per la seduta,
- - di non utilizzare strumenti di ausilio,
- - di garantire l'assenza nel locale di persone di supporto durante lo svolgimento della prova,
- di prendere atto e accettare che l'amministrazione non avrà responsabilità alcuna per problemi tecnici informatici, che potrebbero verificarsi durante il collegamento sia per il candidato che per la commissione.

Data:

Luogo:

Firma del candidato (digitale o per esteso e leggibile e, in quest'ultimo caso, accompagnata da fotocopia di documento di riconoscimento)

PROGETTO DI RICERCA

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE ED IMMUNODISREGOLAZIONI: APPROCCIO GENETICO E FUNZIONALE PER L'IDENTIFICAZIONE DI BIOMARCATORI PREDITTIVI DI DEFICIT IMMUNOLOGICO

I deficit congeniti del sistema immunitario sono un gruppo eterogeneo di disordini genetici che risultano in un alterato sviluppo e funzione delle cellule del sistema immunitario. La maggior parte dei casi è rappresentata da rari disordini monogenici che seguono una trasmissione ereditaria di tipo mendeliano; la variabilità di penetranza e di espressione clinica e l'interazione tra fattori genetici e ambientali contribuisce tuttavia alla diversità fenotipica. La manifestazione clinica di queste patologie è quindi variabile e comprende aumentata suscettibilità a infezioni severe e ricorrenti, autoimmunità, infiammazione, manifestazioni allergiche e/o sviluppo di neoplasie (1).

La classificazione di queste patologie si basa sia sul coinvolgimento delle componenti del sistema immunitario che sulle manifestazioni cliniche riscontrate: si identificano quindi deficit dell'immunità umorale e cellulo-mediata, deficit anticorpali, sindromi linfoproliferative autoimmuni, deficit a carico del sistema fagocitico e causate da disregolazione immunitaria (2).

Di recente, l'International Union of Immunological Societies (IUIS) ha pubblicato un elenco di 430 difetti genetici ritenuti responsabili di immunodeficienze primarie (PID) e immunodisregolazioni (PIRD) (3). L'aumentata suscettibilità e persistenza delle infezioni è la principale manifestazione clinica di PID mentre le PIRD presentano un fenotipo clinico maggiormente caratterizzato da autoimmunità, infiammazione, linfoproliferazione e predisposizione al cancro (4).

Nonostante gli enormi progressi svolti nell'identificazione delle cause genetiche responsabili dei deficit del sistema immunitario e tenendo conto della rarità di tali patologie, ci sono pazienti pediatrici con diagnosi difficile a causa di un quadro clinico complesso caratterizzato da manifestazioni allergiche, autoimmuni ed infiammatorie ad esordio precoce e infezioni ricorrenti. Alla luce di tali evidenze, definire il deficit immunologico nei suddetti pazienti è di fondamentale importanza allo scopo di identificare e/o ottimizzare un percorso diagnostico *ad hoc* e di fornire raccomandazioni cliniche nell'ottica più ampia della medicina di precisione (5).

Un paradigma di immunodeficienza associata a disregolazione immunitaria è rappresentato dalla sindrome IPEX (Immune-dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), un raro disordine autoimmunitario, descritto per la prima volta da Powel et al. nel 1982, causato da mutazioni del gene *FOXP3*, localizzato sul cromosoma X e codificante per una proteina indispensabile per il mantenimento della tolleranza immunologica ad opera delle cellule T regolatorie (Treg) (6). Nell'uomo le cellule Treg sono cellule T CD4+ che si sviluppano nel timo o si differenziano in periferia da cellule T naïve in presenza del mitogeno TGFβ, in seguito a stimolazione del recettore delle cellule T (TCR) (7). La sindrome IPEX presenta manifestazioni cliniche quali enteropatia, endocrinopatia, eczema, elevati livelli di IgE e di eosinofili ed altre manifestazioni autoimmuni minori (8). La variabilità fenotipica riscontrata nei pazienti può essere attribuita sia all'equilibrio tra le due isoforme della proteina FOXP3 sia al tipo di mutazione identificata che può influenzare i livelli di espressione genica (9). Inoltre, sono stati identificati pazienti con fenotipo clinico simile alla sindrome IPEX che non presentano alterazioni nella sequenza genica di FOXP3 e per questo motivo classificati come sindromi "IPEX-like". L'analisi di sequenza in tali pazienti ha permesso di rivelare mutazioni a carico di vari geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria quali STAT1, STAT3 e STAT5b, CD25 e LRBA (10).

Mutazioni gain of function (GOF) del gene STAT1, fattore di trascrizione coinvolto nella via di segnalazione mediata dalle chinasi JAK attivata da stimolazione citochinica, sono state riscontrate in una coorte di pazienti affetti da sindrome IPEX-like (11); al contrario mutazioni loss of function

(LOF) dello stesso gene sono associate a totale assenza di risposta immunitaria in seguito a stimolazione, con conseguenze letali (12). STAT3 è anch'esso coinvolto nella trasduzione del segnale intracellulare e regola una grande varietà di processi quali proliferazione, apoptosi, infiammazione ed oncogenesi. Questo fattore trascrizionale ha un ruolo centrale nel sistema immunitario dove controlla lo sviluppo delle cellule Th17, il differenziamento delle cellule B e la formazione di cellule T helper follicolari (Tfh). Mutazioni STAT3 LOF sono state descritte in pazienti affetti da sindrome da iper-IgE (AD-HIES) mentre mutazioni GOF sono associate a manifestazioni autoimmuni precoci (citopenia, enteropatia, linfoproliferazione), suscettibilità alle infezioni, difetti di crescita, ipogammaglobulinemia, riduzione di espressione di FOXP3 e diminuzione di Tregs circolanti (13).

STAT5b regola in modo diretto la trascrizione di FOXP3 in linfociti Tregs stimolati da interleuchina-2 (IL-2); studi immunologici hanno dimostrato l'importanza di questa proteina nello sviluppo, omeostasi e proliferazione di varie popolazioni linfocitarie. Pazienti con deficit di STAT5b presentano infatti una moderata linfopenia, bassi livelli di T e NK e disfunzione dei linfociti Treg (14). Il recettore CD25 (IL-2R α), espresso sulla membrana delle cellule T regolatorie, è coinvolto sia nell'attivazione della risposta immunitaria T-mediata che nel mantenimento delle stesse cellule Treg attraverso la via di segnalazione JAK/STAT5 (15). Il gene LRBA codifica invece per una proteina citosolica implicata nella regolazione dell'endocitosi; mutazioni a suo carico hanno rivelato una compromessa attività regolatoria ad opera dei linfociti Treg (16). Questa categoria di patologie causate da un difetto intrinseco dei linfociti T regolatori sono chiamate Tregopatie (17).

Disregolazioni immunitarie sono associate anche alla presenza di mutazioni in geni coinvolti nella risposta infiammatoria (sindromi autoinfiammatorie e disordini da iperinfiammazione) (18), nell'attivazione e proliferazione cellulare (sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) e neoplasie) (19) e nella regolazione dell'immunità gastrointestinale (malattie infiammatorie croniche intestinali – IBD) (20). Infine, il fenotipo clinico può risultare più complesso nel caso in cui il gene coinvolto sia un punto di intersezione tra diversi pathway immuno-regolatori. Ne sono esempi i geni CTLA4, PI3K e WAS.

CTLA4 è una proteina co-inibitoria, espressa dalle cellule Treg e T attivate, implicata nella regolazione negativa della risposta immunitaria; la sua ridotta espressione è causa di autoimmunità ed iperattivazione dei linfociti T effettori (21).

Mutazioni a carico del gene PIK3CD, codificante per la subunità catalitica p110 δ della PI3K, sono state identificate in pazienti affetti da un'immunodeficienza primaria denominata Activated-PI3K Delta Syndrome (APDS) e caratterizzata da infezioni ricorrenti nel tratto respiratorio, iper-IgM e linfopenia (22). Lo studio di un altro gruppo di pazienti ha successivamente evidenziato mutazioni anche a carico della subunità regolatoria della chinasi (PI3KR1), delineando invece un fenotipo clinico caratterizzato da linfoproliferazione, alterata produzione di anticorpi e senescenza della popolazione linfocitaria T CD8+ (23). Infine la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), caratterizzata da deficit combinato riguardante sia l'immunità innata (fagociti, neutrofilii, cellule dendritiche, cellule NK) che acquisita (linfociti T e B), predispone i pazienti affetti ad autoimmunità e infezioni ricorrenti (24).

OBIETTIVI

Un approccio multidisciplinare è essenziale per raccogliere dati clinici, valutare la patologia e monitorare la malattia. Le analisi immunologiche di routine hanno spesso una ridotta capacità di identificare la specifica causa genetica, ma possono essere informative per prevedere quale aspetto del sistema immunitario necessita di essere rafforzato o soppresso. Le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS) sono molto spesso più informative, tuttavia è necessario associare all'analisi genetica anche un'analisi funzionale per studiare i pathway potenzialmente alterati e valutare l'eventuale patogenicità della mutazione. L'assenza di una storia familiare di

immunodeficienze o immunodisregolazioni non preclude la presenza di una alterazione genetica poiché queste patologie possono sorgere in conseguenza a mutazioni *de novo* LOF o GOF.

L'obiettivo del progetto è identificare eventuali difetti congeniti alla base di immunodeficienze e immuno disregolazioni, per definire biomarcatori predittivi di un deficit immunologico nonché nuovi fattori e meccanismi coinvolti nella regolazione del sistema immunitario. In particolare, lo studio si propone di:

1. Identificare/definire il deficit immunologico, in pazienti pediatriche con segni di disregolazione immunitaria potenzialmente associata a PID, mediante:

- analisi genetica mediante Whole Exome Sequencing (WES);
- analisi immunofenotipica delle sottopopolazioni linfocitarie mediante citometria a flusso;
- caratterizzazione funzionale dell'eventuale deficit immunologico identificato.

2. Analizzare le eventuali correlazioni esistenti tra profilo clinico dei pazienti e dati sperimentali ottenuti, per identificare parametri clinici e di laboratorio predittivi, per una diagnosi e prognosi migliore.

Conoscere l'esatto difetto molecolare è essenziale per l'identificazione di nuove strategie terapeutiche. Ad oggi il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e le terapie immunomodulatorie a lungo termine sono gli unici trattamenti terapeutici disponibili per questi pazienti. L'attuale conoscenza in merito alle basi molecolari di PID e PIRD è ancora limitata; è necessario far progredire la nostra conoscenza per poter gestire e trattare al meglio questi pazienti.

METODI

Analisi genetica con tecnologia di sequenziamento di nuova generazione (NGS)

Il DNA genomico (gDNA) verrà estratto da leucociti isolati da sangue periferico e successivamente purificato e quantificato. Il pannello di geni è disegnato selezionando geni associati a malattie immunitarie e immunodisregolazioni. L'analisi verrà eseguita utilizzando la piattaforma MiSeq Illumina (Illumina, San Diego, CA, USA) secondo i protocolli indicati. Le reads sequenziate verranno allineate al genoma umano di riferimento NCBI38/hg38 impiegando una pipeline basata su BWA e Picard. La chiamata delle varianti verrà effettuata tramite GATK (25), saranno annotate in base al nome del gene e classificate in base alla loro localizzazione ed effetto (*frameshift, troncanti, splicing, codificanti sinonime, codificante non sinonime*) utilizzando ANNOVAR. La priorità di analisi sarà attribuita alle varianti in base alla frequenza dell'allele minore (MAF) riportata nel database Exome Aggregation Consortium (ExAC), nel Progetto 1000 Genomi e nel Progetto NHLBI Exome Sequencing Project (database ESP6500). Al fine di caratterizzare ulteriormente le varianti identificate e distinguere quelle potenzialmente patogenetiche da quelle con effetto neutrale saranno impiegati vari programmi di predizione (SIFT, PolyPhen, pMUT, Mutation taster, FATHMM score, CADD score).

Conferma e caratterizzazione funzionale delle varianti genetiche

Le possibili varianti patogenetiche identificate saranno analizzate mediante sequenziamento Sanger per confermare i risultati ottenuti mediante NGS e confrontate con quelli dei genitori del probando per verificare lo stato di ereditarietà.

Per definire il ruolo patogenetico delle varianti identificate verranno eseguiti specifici test per valutare: a) frequenza e numero delle sottopopolazioni linfocitarie; b) dosaggi immunologici per valutare l'espressione di citochine; c) funzionalità delle cellule Treg, in termini di soppressione della proliferazione di *cellule responder* previa stimolazione; d) l'eventuale alterazione della via di trasduzione del segnale coinvolta (nel caso delle proteine STAT, valutando il loro stato di fosforilazione mediante citometria a flusso).

Analisi del fenotipo immunologico

Le sottopopolazioni di cellule del sistema immunitario nel sangue periferico verranno studiate tramite citometria a flusso. L'analisi fenotipica delle cellule T sarà effettuata mediante la marcatura con anticorpi fluorescenti anti-CD4, anti-CD25 ed anti-CD127 per la valutazione delle Treg e di anticorpi anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, -HLA-DR, anti-CD27, anti-CD45RA, anti-CCR7, anti-CD31, anti-CD57, anti-TCR α/β , anti-TCR γ/δ per valutare i linfociti T naïve, memoria, senescenti le cellule T attivate e gli emigranti timici. Le cellule B saranno valutate in base all'espressione di CD19, CD27, IgM, IgD, CD38, CD24 e CD21 per identificare le sottopopolazioni B memoria, naïve, transazionali, plasmablasti e le cellule B CD21low. Le cellule natural killer (NK) e dendritiche mieloidi e plasmacitoidi saranno caratterizzate tramite l'espressione di CD56, CD16, CD123, CD11c, HLA-DR.

Analisi statistica

Per l'analisi statistica dell'immunofenotipo e degli studi funzionali, tutti i confronti saranno effettuati utilizzando il test one-way ANOVA con correzione di Bonferroni. In caso di confronto tra due gruppi, se i dati seguono una distribuzione normale (confermata tramite test di Kolmogorov-Smirnov) sarà impiegato un test di Student a due code, altrimenti verrà utilizzato un test di Mann-Whitney. *P-value* con valori inferiori a 0.05 saranno considerati significativi. Le analisi univariate e multivariate verranno impiegate per definire punteggi clinico-funzionali delle disregolazioni immunitarie.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fischer, A. Human Primary Immunodeficiency Diseases. *Immunity* 2007;27:835–45
- 2 Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018 Jan;38(1):96-128.
- 3 Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81.
- 4 Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(6):582-590.
- 5 Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):13-27.
- 6 Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Feb 25.
- 7 Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:531-64.
- 8 Ochs HD, Ziegler SF, Torgerson TR. FOXP3 acts as a rheostat of the immune response. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:156-64.
- 9 Gambineri E, Perroni L, Passerini L, et al. Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: inconsistent correlation between forkhead box protein3 expression and disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec;122(6):1105-1112.
- 10 Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2411. Published 2018 Nov 1.
- 11 Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, et al. Dominant gain-of-function STAT1 mutations in FOXP3 wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jun;131(6):1611-23.
- 12 Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet.* 2003 Mar;33(3):388-91.
- 13 Vogel TP, Milner JD, Cooper MA. The Ying and Yang of STAT3 in Human Disease. *J Clin Immunol.* 2015 Oct;35(7):615-23.
- 14 Kanai T, Jenks J, Nadeau KC. The STAT5b Pathway Defect and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2012 Aug 14; 3:234.
- 15 Goudy K, Aydin D, Barzaghi F, et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2013 Mar;146(3):248-61.

- 16 Charbonnier LM, Janssen E, Chou J, et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):217-27.
- 17 Cepika A-M, Sato Y, Liu JM-H, et al. Tregopathies : monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:1679–1695
- 18 de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015; 33:823–874
- 19 Chandrakasan S, Chandra S, Saldana BJD, et al. Primary immune regulatory disorders for the pediatric hematologist and oncologist: a case-based review. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66:e27619.
- 20 Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position paper on the evaluation and management for patients with very early-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:389–403.
- 21 Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*.2014 Sep 26;345(6204):1623-1627.
- 22 Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*.2013 Nov 15;342(6160):866-71.
- 23 Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*.2014 Dec 15;211(13):2537-47.
- 24 Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):13-27.
- 25 McKenna A, Hanna M, Banks E, et al. The genome analysis toolkit : A Map Reduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res*.2010, 20:1297–1303.