



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

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

Decreto n. 111329 (3638) del 06/04/2021

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 15 Marzo 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, immunodisregolazioni e cancro: approccio genetico e funzionale per l'identificazione di biomarcatori predittivi di sviluppo di linfoma”.</p> <p>Responsabile Scientifico: Prof.ssa Eleonora Gambineri</p>	<ul style="list-style-type: none">- Laurea V.O. o corrispondente laurea specialistica/magistrale N.O. o equipollenti/equiparate in Biologia Molecolare e Cellulare oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere- Dottorato di Ricerca in Biologia Molecolare e Cellulare- Esperienza di ricerca all'estero di almeno 3 anni- Esperienza nello studio di malattie immunologiche ed onco-ematologiche di almeno 2 anni- Esperienza nell'applicazione di tecniche di espressione genica, di transfezione e traduzione cellulare, di studi funzionali tramite citometria a flusso e di colture cellulari- Conoscenza di tecniche di analisi genetica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS)- Buona conoscenza di software e database per analisi di sequenze di DNA e proteine- Conoscenza della lingua inglese di livello avanzato- 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 Giugno 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 28/04/2021.

La data del colloquio è fissata alle ore 12,00 del giorno 6 Maggio 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 omesso 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 la Sig.ra Lucia Pistolesi, via G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze – tel. 055-2758188, e-mail: lucia.pistolesi@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, 06/04/2021

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° delper 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 dicon 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 dicon 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, IMMUNODISREGOLAZIONI E CANCRO: APPROCCIO GENETICO E FUNZIONALE PER L'IDENTIFICAZIONE DI BIOMARCATORI PREDITTIVI DELLO SVILUPPO DI LINFOMA

I linfomi sono il terzo tipo di cancro più frequente nei bambini e negli adolescenti ed in particolare i linfomi non-Hodgkin (NHL) colpiscono maggiormente questi pazienti presentandosi come tumori diffusi, causati da alterazioni della funzione e composizione del sistema immunitario a diversi stadi di maturazione (1). La frequenza dei NHL è di circa 0.5 - 1.2 casi su 100000 all'anno ed aumenta con l'età, in quanto in per pazienti adolescenti e giovani adulti (in età compresa tra i 16 ed i 39 anni) è stimata di 1.8 - 7.2 su 100000 (2).

La trasformazione maligna delle cellule con conseguente espansione clonale è alla base dello sviluppo di neoplasia - sia nel caso di tumori ematologici che di tumori solidi - e dipende da numerosi fattori quali il background genetico, il sistema immunitario, il microbiota e fattori ambientali. Per ciò che concerne i tumori ematologici, questi possono essere attribuiti sia a difetti intrinseci nello sviluppo delle sottopopolazioni linfocitarie che ad alterata segnalazione linfocitaria, ridotta stabilità cromosomica o a deficit di riparazione del DNA. Tuttavia, anche fattori definiti estrinseci quali infiammazione cronica, autoimmunità, infezione e ridotta onco-sorveglianza possono contribuire allo sviluppo della malattia (3). In questo scenario, non sorprende constatare che pazienti affetti da immunodeficienze primarie causate da difetti di riparazione del DNA quali l'atassia-telangiectasia, la Nijmegen breakage syndrome e la sindrome di Bloom presentino un rischio più elevato (da 1.4 a 5 volte superiore) di sviluppo di neoplasie rispetto alla popolazione generale (4,5).

I deficit congeniti del sistema immunitario (PID) e le immunodisregolazioni (PIRD) sono condizioni patologiche dovute ad un'alterata risposta immunitaria, la cui eziologia è riconducibile a mutazioni in oltre 400 geni. In passato erano considerate malattie rare, ma i recenti progressi diagnostici tramite tecnologie high-throughput (quali il Next Generation Sequencing, NGS), permettono di stimarne l'attuale incidenza a circa 1 su 1000 - 5000 (6). I principali segni clinici delle PID sono infezioni ricorrenti e/o autoimmunità ed i pazienti affetti sono soggetti a gravi complicanze, tra le quali un aumentato rischio di cancro, che rappresenta la seconda causa di morte dopo le infezioni.

I soggetti che presentano deficit immunologico associato ad uno stato di iperattivazione linfocitaria, con linfoproliferazione e/o infiammazione, possono quindi sviluppare linfoma, in particolare linfoma di Burkitt (BL) o linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) (5). Tale evento è stata descritto in casi presentanti sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), deficit di CTLA4, *STAT3* gain-of-function (GOF) e activated phosphoinositide 3-kinase d syndrome (APDS1) causata da mutazioni GOF nel gene *PIK3CD* (5,7,8). La prognosi è infausta e complicata da effetti a lungo termine e tossicità associata alla terapia, nonché possibilità di neoplasia secondaria; inoltre, i pazienti pediatrici hanno una ridotta possibilità di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi, probabilmente dovuta a terapie inadeguate (9).

Numerosi studi volti a valutare la correlazione tra il difetto genetico alla base dell'immunodeficit ed il rischio associato allo sviluppo del cancro hanno evidenziato come molte PID si manifestino con linfoproliferazione non neoplastica ed infiammazione, eventi che possono sia precedere il cancro che presentarsi in concomitanza con esso (8). Spesso il limite tra lesioni precancerose e cancerose è difficile da definire ed in alcuni casi il linfoma può rappresentare la prima manifestazione di un deficit congenito dell'immunità, in grado di nascondere agli occhi del clinico il deficit immunologico, con conseguente ritardo nella diagnosi e rischio di terapia inadeguata.

Al costante monitoraggio di pazienti affetti da immunodeficienza associata ad alto rischio di neoplasia non si contrappone, al momento, un'attenta valutazione di un'eventuale causa immunologica di neoplasia. Pertanto, l'obiettivo di questo progetto è valutare la presenza di immunodeficienze primarie ed immunodisregolazioni quali causa primaria di linfoma in pazienti pediatrici e di identificare biomarker utili a predire una eventuale trasformazione maligna in pazienti affetti da PID associata ad alto rischio di neoplasia.

OBIETTIVI

L'obiettivo principale di questo progetto è valutare la predisposizione all'insorgenza e/o progressione di linfoma non-Hodgkin (NHL) in pazienti affetti da deficit congenito del sistema immunitario.

In particolare, ci proponiamo di:

- reclutare pazienti pediatrici che presentino diagnosi di NHL o sospetto immunodeficit associato ad alto rischio di trasformazione neoplastica;
- identificare, tramite analisi del fenotipo immunologico ed analisi genetica, il deficit congenito del sistema immunitario potenzialmente associato a neoplasia;
- valutare il contributo dell'alterata risposta immunitaria allo sviluppo e/o progressione della neoplasia tramite test funzionali
- analizzare le eventuali correlazioni esistenti tra il profilo clinico dei pazienti ed i dati sperimentali ottenuti per identificare parametri clinici e di laboratorio predittivi di sviluppo di neoplasia, per una diagnosi e prognosi migliore.

METODI

Casistica

Recluteremo pazienti in età pediatrica (età <18 anni) con caratteristiche cliniche di disregolazione immunitaria associata ad alto rischio di sviluppo di neoplasia ematologica (infezioni ricorrenti, linfoproliferazione, autoimmunità, infezione da EBV), nonché pazienti che presentino una diagnosi di linfoma non-Hodgkin (in fase precedente all'inizio della terapia o in follow-up) e che abbiano storia clinica di infezioni ricorrenti ed autoimmunità o storia familiare di immunodisregolazioni riferiti al Dipartimento di Onco-Ematologia dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria Meyer. Il consenso informato per la partecipazione allo studio verrà raccolto per ogni paziente reclutato, in conformità alle dichiarazioni del Comitato Etico locale. Per ciascun paziente saranno raccolte informazioni cliniche e dati sull'anamnesi familiare, gli indici ematologici e immunologici ed un campione di sangue periferico. Sulla base di queste informazioni, i pazienti saranno eventualmente suddivisi in sottogruppi al fine di indirizzare gli studi successivi.

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 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, 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 sulle cellule mononucleate isolate da sangue periferico, per valutare: a) frequenza e numero delle sottopopolazioni linfocitarie in seguito a stimolo proliferativo; 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 (western blot; staining intracellulare per valutare, mediante citometria a flusso, lo stato di fosforilazione delle proteine STAT in seguito a stimolo specifico).

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. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(1):139-65.
2. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1):589-597.
3. Haas OA. Primary Immunodeficiency and Cancer Predisposition Revisited: Embedding Two Closely Related Concepts Into an Integrative Conceptual Framework. *Front Immunol.* 2019; 9:3136.
4. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3):1028-1035.
5. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity). *Front Immunol.* 2019; 10:777.
6. Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020; 40:24–64.
7. Egg D, Schwab C, Gabrysch A, et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected *CTLA4* Mutation Carriers. *Front Immunol.* 2018; 9:2012.
8. Duan L, Grunebaum E. Hematological Malignancies Associated With Primary Immunodeficiency Disorders. *Clin Immunol.* 2018; 194:46-59.
9. Maffei M, Notarangelo L.D., Schumacher R.F., et al. Primary Immunodeficiencies and Oncological Risk: The Experience of the Children's Hospital of Brescia. *Front Pediatr.* 2019; 7:232.