

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica

Procedura selettiva pubblica, per titoli e colloquio, per il conferimento di n. 1 borsa di ricerca post-lauream dal titolo *“Sindrome PostCovid: studio genetico e bioumorale”* - referente scientifico Prof.ssa Savina Nodari, Codice Pica dsmc2023-b001.

IL DIRETTORE

- VISTO l'art. 18, comma 5 lettera f) della Legge n. 240/2010 e s.m.i. Legge 35/2012;
- VISTO l'art. 74 comma 3 del Regolamento di Amministrazione, Contabilità e Bilancio dell'Università degli Studi di Brescia;
- VISTO il codice Etico emanato con Decreto Rettorale n. 94 del 10 febbraio 2020;
- VISTO il Regolamento Borse di ricerca post-lauream emanato con Decreto Rettorale repertorio 154/2017 del 06/04/2017;
- VISTO il DECRETO con cui si autorizza l'istituzione di n. 1 borsa di ricerca post-lauream, durata 12 mesi, dal titolo *“Sindrome PostCovid: studio genetico e bioumorale”*, con Referente Scientifico la Prof.ssa Savina Nodari, per un importo complessivo di € 12.000,00 (dodicimila/00) da imputare sul fondo Progetto 2016_SPERIM_9_NODARI, di cui è responsabile la Prof.ssa Nodari;

ACCERTATA la copertura finanziaria;

DECRETA

è indetta la procedura selettiva per titoli e colloquio, (**codice PICA dsmc2023-b001**) per l'attribuzione di n. 1 Borsa di ricerca post-lauream, finanziata con fondi esterni acquisiti al bilancio dell'Università degli Studi di Brescia.

Art. 1

AREA- 06 – SCIENZE MEDICHE

N.1 BORSA DI RICERCA POST-LAUREAM DELLA DURATA DI 12 MESI - CUP D73C23000280007.

Il vincitore della borsa afferisce al Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica con Referente Scientifico e Ricercatore Guida la Prof.ssa Savina Nodari, con possibilità di rinnovo, previa richiesta motivata del Referente Scientifico, da sottoporre al parere del Consiglio di Dipartimento.

TITOLO: *“Sindrome PostCovid: studio genetico e bioumorale”*

SETTORE CONCORSALE: 06/D1 - Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e Malattie dell'Apparato Respiratorio

SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE: MED/11 – Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Prof.ssa Savina Nodari.

Art. 2

Requisiti

I candidati dovranno essere in possesso, alla data di scadenza per la presentazione delle domande, dei seguenti **requisiti obbligatori**:

- Laurea Triennale in Biotecnologie Mediche (L-2)

Lingua straniera:

- Inglese

Competenza professionale ritenuta preferenziale:

- Esperienza nella manipolazione di materiale biologico;
- conoscenza di tecniche di PCR ed estrazione di DNA;
- ottima conoscenza del pacchetto Microsoft Office e MacOS.

Esperienza professionale in campi di ricerca specifici:

- Tirocini presso laboratori di analisi chimico-cliniche.

Art. 3

Descrizione del programma di ricerca ed attività formativa

COVID-19 è una malattia causata dal betacoronavirus SARS-CoV-2. COVID-19 si presenta di solito con sintomi simil-influenzali, e nei casi più gravi con polmonite interstiziale e insufficienza respiratoria (Pascarella et al., 2020).

All'inizio della pandemia, molte persone ritenevano che il COVID-19 fosse una malattia a breve termine. A febbraio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, utilizzando i dati preliminari disponibili all'epoca, ha riportato che il tempo dall'insorgenza al recupero clinico per i casi lievi era di circa 2 settimane e che il recupero richiedeva da 3 a 6 settimane per i pazienti con malattia grave o critica (WHO, 2019).

Più recentemente, tuttavia, è diventato chiaro che in alcuni pazienti i sintomi debilitanti persistono per settimane o addirittura mesi. In alcuni di questi pazienti, i sintomi non sono mai scomparsi.

Molti studi hanno documentato danni permanenti a molti organi o sistemi, tra cui polmoni, cuore, cervello, reni e sistema vascolare, in pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Il danno sembra essere causato da risposte infiammatorie gravi, microangiopatia trombotica, tromboembolia venosa e privazione di ossigeno. È stata riscontrata una bassa saturazione di ossigeno nel sangue anche nei pazienti asintomatici e presintomatici con polmonite da COVID-19, ed è stata definita "ipossia silente". È stato documentato che il danno organico persiste nei polmoni, nel cuore, nel cervello e nei reni, anche in alcuni soggetti che presentavano solo sintomi lievi. Il ritmo lento del recupero spiega facilmente la durata di quella che è stata chiamata la "sindrome post-COVID" (SPC). Alcuni soggetti possono anche soffrire di sindrome post-intensiva, un gruppo di sintomi che a volte si manifestano in pazienti che erano in un'unità di terapia intensiva e che implica debolezza muscolare, problemi di equilibrio, declino cognitivo e disturbi della salute mentale osservati dopo le dimissioni dalla terapia intensiva che solitamente comportava un periodo prolungato di ventilazione meccanica (Jaffri A and Jaffri UA, 2020).

La persistenza dei sintomi si è verificata anche dopo l'infezione da un altro coronavirus, SARS-CoV-1, il virus che ha causato l'epidemia di sindrome respiratoria acuta grave (severe acute respiratory syndrome, SARS) nel 2002–2003. Questi sintomi persistenti sono sovrapponibili a quelli associati alla sindrome da stanchezza cronica/encefalomielite mialgica (chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, CFS/ME). Affaticamento persistente, dolore muscolare, depressione e sonno disturbato hanno impedito a pazienti con SARS di Toronto, la maggior parte dei quali erano operatori sanitari, di tornare al lavoro

fino a 20 mesi dopo l'infezione (Moldofsky and Patcai, 2011). Il 40% dei 233 sopravvissuti alla SARS a Hong Kong è stato segnalato come affetto da affaticamento cronico dopo circa 3-4 anni e il 27% ha soddisfatto i criteri delineati dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) per CFS/ME (Lam et al., 2009). Molti sono rimasti disoccupati e hanno subito una stigmatizzazione sociale.

Da notare che nella CFS/ME, in cui similmente a quanto accade nella SPC alcune persone migliorano rapidamente ma altre rimangono ammalate per periodi prolungati, tra i fattori eziologici ipotizzati rientrano alcune malattie infettive. Gli esempi includono influenza, infezione da virus di Epstein-Barr (mononucleosi infettiva) (Katz et al., 2009), brucellosi, febbre Q (infezione da *Coxiella burnetii*) (Morroy et al., 2016), infezione da virus Ebola (PREVAIL III Study Group, Sneller MC, Reilly C, et al. 2019) e infezione da virus Ross River (Centers for Disease Control and Prevention, 2018).

Recentemente, in una Lettera all'Editore pubblicata sulla rivista *Medical Hypotheses*, alcuni autori hanno suggerito che la SPC sia simile a CFS/ME (Perrin et al., 2020). In uno studio condotto presso l'IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (Roma, Italia), su 143 pazienti (età media: 57 anni) dopo circa 2 settimane di ricovero ospedaliero per COVID-19, molti pazienti avevano ancora difficoltà con i sintomi 60 giorni in media dopo l'insorgenza della malattia; l'87% aveva ancora almeno un sintomo e il 55% aveva 3 o più sintomi (Carfi et al., 2020). La qualità della vita era peggiorata del 44%, con affaticamento (53,1%), difficoltà respiratorie (43%), dolore articolare (27%) e dolore toracico (22%) che persistevano in molti casi. Nessuno aveva febbre o segni o sintomi di malattia acuta.

L'ingresso del SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti umane è principalmente mediato dal recettore dell'enzima convertitore dell'angiotensina 2 (ACE2), il quale è espresso nelle cellule dell'epitelio delle vie aeree, del parenchima polmonare, dell'endotelio vascolare, delle cellule renali e delle cellule dell'intestino tenue (Sungnak et al., 2020). Tuttavia, sempre più evidenze mostrano che il SARS-CoV-2 ha un certo livello di neurotropismo. Per esempio, i pazienti con COVID-19 frequentemente evidenziano anosmia e disgeusia (Wu et al., 2020). Meno frequentemente mostrano altri sintomi neurologici quali mal di testa, vertigini, stato di coscienza alterato, problemi cerebrovascolari acuti, atassia e convulsioni (Asadi-Pooya and Simani, 2020). Il virus può entrare nel sistema nervoso attraverso il flusso sanguigno e i neuroni olfattivi. È interessante notare che il recettore ACE2 che si lega al SARS-CoV-2 ha un ruolo centrale nella regolazione della pressione sanguigna. Legando i recettori ACE2 nell'endotelio capillare, il virus può anche danneggiare la barriera emato-encefalica ed entrare nel sistema nervoso (Baig et al., 2020).

Secondo le affermazioni del comitato scientifico sulle malattie del sistema nervoso autonomo (17 Aprile 2020) (Fanciulli et al., 2020), potrebbero esserci effetti a breve, medio e lungo termine sul sistema nervoso autonomo in pazienti colpiti da COVID-19. Durante l'infezione, la tosse intensa può indurre la sincope riflessa, mentre la disidratazione e la perdita di liquidi possono aggravare l'ipotensione ortostatica e aumentare ulteriormente il rischio di sincope (Fanciulli et al., 2020). In aggiunta, il possibile coinvolgimento dei nuclei cardiorespiratori del tronco encefalico possono porre i pazienti a un aumentato rischio di malattie ventilatorie centrali (Li et al., 2020).

Il sistema nervoso autonomo è un sistema di controllo che agisce in gran parte inconsciamente e regola le funzioni corporee, come la frequenza cardiaca, la digestione, la frequenza respiratoria, la risposta pupillare, la minzione. Questo sistema è il meccanismo primario di controllo della risposta "lotta o fuga". Il sistema nervoso autonomo è regolato da riflessi integrati attraverso il tronco encefalico fino al midollo spinale e agli organi. Le funzioni autonome comprendono il controllo della respirazione, la regolazione cardiaca, l'attività vasomotoria e alcune azioni riflesse come tosse, starnuti, deglutizione e vomito. Queste sono poi suddivise in altre aree collegate ai sottosistemi autonomi e al sistema nervoso periferico. L'ipotalamo infine agisce come integratore delle funzioni autonome, ricevendo l'input regolatore autonomo dal sistema limbico. Il sistema nervoso autonomo è costituito da sistema nervoso simpatico e parasimpatico. In molti casi, entrambi questi sistemi hanno azioni "opposte" in cui un sistema attiva una risposta fisiologica e l'altro la inibisce. Il sistema nervoso simpatico è un "sistema di mobilitazione a risposta rapida" e il parasimpatico è un "sistema di inibizione attivato più lentamente" (McEwen et al., 1999).

Ad oggi, non si sa quanto spesso e in che misura l'infezione COVID-19 sia associata con lesioni acute o croniche delle aree del tronco encefalico cardiorespiratorio. Da studi preliminari, il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo sembra significativo, ma non ancora compreso pienamente. Interessante

notare che uno studio del 2020 ha correlato polimorfismi nel gene ACE2 con neuropatia autonoma cardiaca in pazienti iracheni con diabete di tipo 2 (Dhumad et al., 2020). Mentre un altro studio in ratti diabetici ha mostrato che l'attivazione cronica di ACE2 protegge gli animali da disfunzione autonoma cardiaca (Murca et al., 2012). Si segnala che il diabete è un fattore di rischio per Covid19.

In un altro lavoro si ipotizza che se il recettore ACE2 solubile nel siero si combina con il virus SARS-CoV-2, l'intera particella potrebbe diventare un antigene. Tale complesso verrebbe poi presentato ai macrofagi scatenando la produzione di autoanticorpi contro ACE2. Visto la grande omologia tra ACE2 e ACE questi autoanticorpi possono targettare anche ACE (McMillan et al., 2020).

La maggior parte dei test che valutano la funzione autonoma si basano sulla valutazione dei riflessi cardiovascolari innescati da specifiche manovre (Taylor and Marcus, 1998; Mathias CJ, 2003; Jaradeh and Prieto, 2003). Data la complessità del sistema nervoso autonomo, non esiste un singolo test che riflette precisamente la funzione di una specifica branca di questo sistema. Perciò, numerosi test basati sui diversi riflessi dovrebbero essere applicati per valutare la funzione autonoma in un paziente.

Sulla base di queste informazioni preliminari, la nostra ipotesi è che la SPC sia associata ad alterazioni del sistema nervoso simpatico e parasimpatico.

I pazienti partecipanti allo studio non verranno sottoposti ad alcuna procedura che esuli dalla normale pratica clinica quotidiana; allo stesso modo, le variabili cliniche che verranno raccolte per lo studio sono quelle che vengono comunemente raccolte dal Medico nella pratica clinica quotidiana.

L'obiettivo primario dello studio è: verificare se la SPC è sostenuta da un'alterazione del sistema nervoso autonomo e descrivere la prevalenza dei sintomi associati a tale alterazione. Per ogni paziente, i sintomi verranno valutati tramite somministrazione di questionari in due tempi, al tempo di reclutamento e dopo 6 mesi dal reclutamento (T0 e T1). Lo studio vuole verificare le differenze nei bracci di pazienti ancora affetti da SPC con i guariti (esito) in relazione ai risultati dei test di valutazione della funzionalità cardiaca e funzionalità del sistema nervoso autonomo (esposizione).

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

- a) indagare la prevalenza di varianti genetiche associate al sospetto CFS/ME;
- b) indagare la prevalenza di varianti genetiche in geni coinvolti nella funzione del sistema nervoso autonomo. In corrispondenza verranno valutate le differenze con le frequenze disponibili nei database di popolazione, al fine di identificare dei possibili fattori di rischio;
- c) indagare la prevalenza di soggetti che hanno sviluppato autoanticorpi anti-ACE2 al T0 e verificare le differenze esito/esposizione al T1.

Attività da assegnare al collaboratore:

Manipolazione di materiale biologico, gestione database, supporto alle sperimentazioni cliniche.

Art. 4

Importo, durata e trattamento fiscale

La Borsa avrà durata di 12 mesi con decorrenza dal 1° giorno del mese successivo alla data del provvedimento di conferimento dell'incarico.

Il compenso, comprensivo di qualsiasi eventuale onere a carico dell'Amministrazione universitaria, è stabilito in € 12.000,00 (dodicimila/00), il pagamento avverrà in rate mensili posticipate, in funzione dell'attività svolta.

La Borsa di ricerca è soggetta al trattamento fiscale e previdenziale previsto dalla legge in vigore alla liquidazione dell'importo. Attualmente si avvale dell'esenzione prevista dall'art. 4 c. 3) della Legge 210/1998, così come chiarito dalla risoluzione dell'Agenzia delle Entrate n. 120/e del 22.11.2010.

Si precisa che il compenso netto è suscettibile di modificazioni in relazione ai diversi obblighi fiscali/contributivi posti a carico delle parti dalla legislazione vigente, al momento della liquidazione.

Art. 5 Incompatibilità

Ai sensi dell'art. 6, del Regolamento "Borse di ricerca post-lauream"

- 1) La borsa di ricerca è incompatibile:
 - a) con borse di studio a qualsiasi titolo conferite, ad eccezione di quelle concesse da istituzioni nazionali o straniere, utili ad integrare con soggiorni all'estero, l'attività di ricerca del titolare della borsa;
 - b) con la frequenza di corsi di Dottorato di ricerca e di Specializzazione medica in Italia ed all'estero;
 - c) con Assegni di ricerca;
 - d) con rapporti di lavoro subordinato;
 - e) con rapporti di lavoro autonomo, anche parasubordinato, fatta salva la norma di cui al comma seguente.
- 2) I borsisti possono svolgere attività di lavoro occasionale, previa comunicazione scritta preventiva al Responsabile scientifico e a condizione che:
 - a) tale attività sia dichiarata dal responsabile stesso compatibile con l'esercizio dell'attività di formazione di cui alla Borsa di ricerca;
 - b) non comporti conflitto di interessi con la specifica attività di formazione svolta dal borsista;
 - c) non rechi pregiudizio all'Università, in relazione alle attività svolte.

È prevista inoltre, l'incompatibilità dell'incarico per coloro che abbiano un rapporto di coniugio, un grado di parentela o affinità, fino al quarto grado compreso, con un Professore o Ricercatore appartenente al Dipartimento o alla struttura che effettua la chiamata ovvero con il Rettore, con il Direttore Generale o con un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo.

Art. 6 Domanda di partecipazione e termini

La **domanda di partecipazione** alla selezione pubblica, nonché i titoli posseduti, i documenti e le pubblicazioni ritenute utili per il concorso, devono essere presentati, a pena di esclusione, per via telematica, utilizzando l'applicazione informatica dedicata alla pagina:

<https://pica.cineca.it/unibs/dsmc2023-b001/>

Si ricorda che allo scadere del termine utile per la presentazione delle candidature, il sistema non permetterà più l'accesso e l'invio della domanda **successivamente alla data di scadenza del bando.**

Art. 7 Criteri di aggiudicazione, date e convocazione

Apposita Commissione Giudicatrice verrà nominata dal Direttore del Dipartimento nel rispetto del Codice Etico di Ateneo, successivamente alla scadenza dei termini per la presentazione delle domande.

La valutazione dei titoli è effettuata prima del colloquio.

Ai titoli, curriculum e pubblicazioni sono riservati 40 (quaranta) punti e al colloquio 60 (sessanta) punti. Sono ammessi al colloquio i candidati che abbiano ottenuto almeno 20 (venti) punti su 40 (quaranta) nella valutazione dei titoli, sulla base dei seguenti criteri:

- voto di Laurea: fino a punti 20
- titolo di dottorato o scuola di specializzazione: fino a punti 3
- competenze tecnico-professionali specifiche: fino a punti 12
- esperienza di ricerca maturata in progetti di ricerca: fino a punti 3
- pubblicazioni: fino a punti 2

I criteri per la valutazione del colloquio saranno:

- pertinenza della trattazione
- completezza e chiarezza della trattazione dell'argomento
- competenze metodologiche.

Il colloquio non si intende superato se il candidato non avrà riportato la votazione di almeno 42/60.

L'ammissione al colloquio, a seguito della valutazione dei titoli, verrà comunicata ai candidati, mediante pubblicazione sull'albo on line e pagina web dell'Ateneo.

Il luogo, il giorno e l'ora in cui si terranno i colloqui saranno comunicati a mezzo pubblicazione sull'albo ufficiale di Ateneo: <https://titulus-unibrescia.cineca.it/albo/> e pagina web dedicata: <https://www.unibs.it/it/procedure-di-reclutamento-il-conferimento-di-borse-di-ricerca>

La mancata presentazione di un candidato alla discussione, quale ne sia la causa, sarà considerata definitiva manifestazione della sua volontà di rinuncia alla procedura.

L'approvazione degli atti con la graduatoria finale nonché la nomina del vincitore, effettuata con decreto del Direttore del Dipartimento sarà pubblicata sull'albo on line <https://titulus-unibrescia.cineca.it/albo/> e sulla pagina web di Ateneo: <https://www.unibs.it/it/procedure-di-reclutamento-il-conferimento-di-borse-di-ricerca>

La selezione di cui al presente avviso esaurisce i suoi effetti con il conferimento della borsa al candidato risultato vincitore.

Art. 8

Conferimento borsa

La borsa di ricerca sarà conferita con decreto del Direttore del Dipartimento.

Il vincitore sarà informato tramite comunicazione via e-mail all'indirizzo di posta elettronica indicato nella domanda di partecipazione al concorso.

La mancata risposta alla comunicazione di conferimento entro il giorno antecedente la data di presa servizio verrà considerata quale implicita rinuncia al conferimento della borsa. In tal caso, si procederà allo scorrimento della graduatoria.

Relazione finale:

al termine della durata della borsa, il borsista trasmetterà al Dipartimento una particolareggiata relazione sull'attività svolta, munita del visto del Responsabile della Ricerca.

Norme di rinvio:

l'inosservanza delle norme del presente bando di concorso comporta l'immediata decadenza dal godimento della borsa per la parte comunque residuale ed esclude il beneficio da eventuali rinnovi.

Per tutto quanto non disciplinato dal presente bando, si fa riferimento al Regolamento di Ateneo per l'assegnazione delle borse di ricerca ed alle disposizioni legislative in materia.

Art. 9

Trattamento dati

Il trattamento dei dati personali forniti dai candidati raccolti per le finalità individuate nel presente bando avviene nel rispetto delle disposizioni del Regolamento Generale per la Protezione dei Dati ("GDPR", General Data Protection Regulation, Regolamento UE 2016/679) e al D-Lgs. 196/2003 ("Codice della Privacy"). Ai fini del trattamento dei dati personali l'Università di Brescia è titolare del trattamento ai sensi dell'art.26 del GDPR.

Il conferimento e la raccolta dei dati sono obbligatori per l'istruzione del procedimento di selezione e, qualora si tratti di dati sensibili, sono effettuati ai sensi della Legge 68/1999 e della Legge 104/1992.

Il conferimento dei dati indicati nell'avviso è obbligatorio e necessario ai fini della valutazione dei requisiti di ammissione e alla formulazione delle graduatorie, pena l'esclusione dalla selezione. Il Responsabile della Protezione dei Dati dell'Università degli Studi di Brescia (RPD/DPO) è contattabile alla seguente e-mail: rpd@unibs.it

L'informativa è reperibile al seguente [link](#).

Art.10

Responsabile del procedimento

Ai sensi di quanto disposto dall'art.5 della legge 7 agosto 1990, n. 241, il responsabile del procedimento, di cui al presente avviso è Carmela Russomanno (carmela.russomanno@unibs.it).

Eventuali informazioni possono essere richieste a Monica Moreni (monica.moreni@unibs.it).

Il presente bando di concorso viene pubblicato sull'albo ufficiale di Ateneo <https://titulus-unibrescia.cineca.it/albo/> e sulla pagina dedicata <https://www.unibs.it/it/procedure-di-reclutamento-il-conferimento-di-borse-di-ricerca> in data **3 marzo 2023** e vi rimarrà fino alle ore **12.00 del 13 marzo 2023**.

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

Prof. Nicola Latronico

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 D.Lgs. 82/2005 e s.m.i)