



BANDO n. 2/2023 del 19/04/2023

SELEZIONE PER L'ATTRIBUZIONE DI N. 1 BORSA DI RICERCA DAL TITOLO:

Analisi multimodale della resistenza al trattamento nei disturbi psichiatrici: uno studio proof-of-concept. Responsabile Scientifico prof. Mirko Manchia

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

PREMESSO che il Dipartimento ha in corso di svolgimento un progetto di ricerca dal titolo "Multimodal analysis of treatment resistance in psychiatric disorders: a proof-of-concept study" finanziato dalla Fondazione di Sardegna, CUP: F73C22001250007, (progetti biennali annualità 2021), Responsabile Scientifico prof. Mirko Manchia, professore associato del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica;

VISTO lo Statuto dell'Università degli Studi di Cagliari;

VISTA la Legge 30.12.2010, n° 240, recante "Norme in materia di organizzazione delle università, di personale accademico e reclutamento, nonché delega del Governo per incentivare la qualità e l'efficienza del sistema universitario", ed in particolare l'art. 18, co.5, lett. f;

VISTA la Legge 04.04.2012, n° 35 di "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 9 febbraio 2012, n° 5, recante disposizioni urgenti in materia di semplificazione e di sviluppo" ed in particolare l'art. 49, comma 1, lett. h), che modifica l'art. 18, comma 5, lett. f) della suddetta legge 240/2010;

VISTO il Regolamento di Ateneo per il conferimento delle borse di ricerca;

CONSIDERATA la richiesta del prof. Mirko Manchia di avvio della procedura selettiva per il conferimento di n. 1 (una) borsa di ricerca, della durata di MESI 3 (tre) e dell'importo di € 4.000,00 (euro quattromila/00) lordi comprensivi degli eventuali oneri a carico dell'Ateneo, dal titolo "Analisi multimodale della resistenza al trattamento nei disturbi psichiatrici: uno studio proof-of-concept";

RICHIAMATA la delibera del C.d.D. nella seduta del 23/03/2023 che ha approvato la presente procedura selettiva;

ACCERTATA la disponibilità di budget sul codice progetto: RICALTRO_CTC_2022_MANCHIA, voce COAN UA.00.38/A.15.01.02.04.01.01;

DISPONE

ARTICOLO UNO

(Caratteristiche)

E' indetta la selezione pubblica, per titoli e colloquio, per il conferimento di n. 1 (una) borsa di ricerca con le seguenti caratteristiche:

Provenienza fondi: Fondazione di Sardegna;

Progetto: "Multimodal analysis of treatment resistance in psychiatric disorders: a proof-of-concept study".

CUP: F73C22001250007



Scadenza progetto: 23/09/2024

Struttura presso la quale si svolgerà l'attività: Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Struttura Complessa di Psichiatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari.

Responsabile Scientifico: prof. Mirko Manchia.

Durata: 3 mesi.

Importo (al lordo degli eventuali oneri a carico dell'Ateneo): € 4.000,00 (euro quattromila/00)

Titolo (Italiano): Analisi multimodale della resistenza al trattamento nei disturbi psichiatrici: uno studio proof-of-concept.

Oggetto del programma e/o della specifica ricerca (Italiano):

A seconda della diagnosi, la resistenza al trattamento (TR) colpisce dal 20% al 60% dei pazienti con disturbi psichiatrici. Questo impressionante dato epidemiologico è associato ad un elevato carico socioeconomico determinato principalmente da elevati costi sanitari diretti e indiretti. Nella sola schizofrenia (SCZ), la TR rappresenta \$ 34 miliardi di costi medici diretti annuali solo negli Stati Uniti. È importante sottolineare che vi è una sostanziale eterogeneità nella presentazione della TR. Studi prospettici longitudinali hanno dimostrato che alcuni pazienti mostrano una risposta inadeguata al trattamento fin dalla prima presentazione, mentre in altri vi è inizialmente una buona risposta al trattamento, ma nel tempo inizia un declino. Queste evidenze indicano che la TR ha una specifica composizione neurobiologica distinta da quella dei pazienti responsivi e che questa firma neurobiologica è presente transdiagnosticamente (cioè attraverso i disturbi). Per rafforzare il nostro design, selezioneremo casi esemplari di TR e responsività, compresi quei pazienti con resistenza più grave e reattività più chiara.

Progetto formativo:

A seconda della diagnosi, la resistenza al trattamento (TR) colpisce dal 20% al 60% dei pazienti con disturbi psichiatrici. Questo impressionante dato epidemiologico è associato ad un elevato carico socioeconomico determinato principalmente da elevati costi sanitari diretti e indiretti. Nella sola schizofrenia (SCZ), la TR rappresenta \$ 34 miliardi di costi medici diretti annuali solo negli Stati Uniti. È importante sottolineare che vi è una sostanziale eterogeneità nella presentazione della TR. Studi prospettici longitudinali hanno dimostrato che alcuni pazienti mostrano una risposta inadeguata al trattamento fin dalla prima presentazione, mentre in altri vi è inizialmente una buona risposta al trattamento, ma nel tempo inizia un declino. Queste traiettorie di TR, descritte come esordio precoce rispetto a quello tardivo, potrebbero essere ciascuna sostenuta da un distinto corredo neurobiologico. Le forme ad esordio precoce sono probabilmente quelle più gravi, con un carico più prominente di sintomi. In effetti, uno studio longitudinale ha dimostrato che diversi determinanti come una diagnosi di SCZ, presenza di sintomi negativi, un'età più giovane all'esordio e una maggiore durata della psicosi non trattata hanno predetto TR dall'insorgenza della malattia. Osservazioni simili sono state fatte nella depressione maggiore. Ciò indica la presenza di un sottogruppo di pazienti TR, che, transdiagnosticamente, presentano forme ultrasensibili. Nella SCZ, ad esempio, fino al 20% dei pazienti con TRS non risponde nemmeno alla clozapina, l'antipsicotico più efficace nella TRS. Allo stesso modo, nella depressione maggiore dal 15% al 25% dei pazienti è resistente anche a un ciclo di terapia elettroconvulsivante, che è il trattamento più



efficace nella TR. È stato proposto che la resistenza al trattamento potrebbe essere neurobiologicamente distinta dalla malattia sensibile al trattamento. A sostegno di ciò c'è l'evidenza che in alcuni individui, la loro malattia mostra poco o nessun beneficio da un trattamento adeguato dall'insorgenza della malattia, nonostante l'evidenza di un elevato coinvolgimento del target. In effetti, ci sono risultati convergenti di genomica, neuroimaging e immunoistochimica che dimostrano che i pazienti TR hanno firme neurobiologiche distinte. Ad esempio, la TR nella MDD è associata a perturbazioni nei percorsi genetici che regolano la sopravvivenza e la proliferazione cellulare, la neurodegenerazione e la risposta immunitaria. Inoltre, la connettività aberrante tra la corteccia cingolata anteriore (ACC) e la rete di modalità predefinita (DMN) sembra modulare TR in SCZ. Infine, studi post-mortem nel cervello di pazienti affetti da depressione maggiore hanno mostrato che i livelli di L1 della molecola di adesione cellulare (CAM) erano aumentati nella corteccia prefrontale e significativamente modulati dal trattamento antidepressivo.

In sintesi, questi risultati indicano che la TR ha una specifica composizione neurobiologica distinta da quella dei pazienti responsivi e che questa firma neurobiologica è presente transdiagnosticamente (cioè attraverso i disturbi). Per rafforzare il nostro design, selezioneremo casi esemplari di TR e responsività, compresi quei pazienti con resistenza più grave e reattività più chiara.

Attività previste:

Il/La candidato/a selezionato/a lavorerà nell'ambito del Progetto FdS dal titolo "Analisi multimodale della resistenza al trattamento nei disturbi psichiatrici: uno studio proof-of-concept" e nello specifico:

- a) Effettuare la valutazione clinica dei pazienti affetti da gravi disturbi psichiatrici e caratterizzare la resistenza al trattamento secondo i criteri definiti nel progetto di ricerca
- b) Preparare il protocollo di studio e la documentazione clinica per la valutazione presso il CE dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.
- c) Partecipare all'organizzazione e al coordinamento dello studio.
- d) Contribuire attivamente alla stesura delle pubblicazioni derivanti dallo studio.

Obiettivi formativi:

Dopo la sua formazione, il/la candidato/a selezionato/a dovrà essere in grado di:

- a) Valutare la resistenza al trattamento in pazienti affetti da gravi disturbi psichiatrici.
- b) Organizzare e gestire un database clinico utilizzando software dedicati.
- c) Preparare un protocollo di studio per il Comitato Etico
- d) Raccogliere letteratura scientifica su argomenti specifici ed esaminarla criticamente con strumenti di valutazione qualitativa e quantitativa.
- e) Preparare un manoscritto scientifico nella sua struttura essenziale.

Titolo (Inglese):

"Multimodal analysis of treatment resistance in psychiatric disorders: a proof-of-concept study".

Oggetto del programma e/o della specifica ricerca (Inglese):

Depending on the diagnosis, treatment resistance (TR) affects 20% to 60% of patients with psychiatric disorders. This impressive epidemiological data is associated with a high socioeconomic burden determined mainly by high direct and indirect health costs. In schizophrenia alone (SCZ), TR accounts for \$34 billion in annual direct medical costs in the United States alone. Importantly, there is substantial heterogeneity in the presentation of TR. Prospective longitudinal studies have shown that some patients show an inadequate response to treatment from the first presentation, while in others there is initially a good response to treatment, but over time a decline begins. This evidence indicate that TR has a specific neurobiological composition distinct from that of responsive patients



and that this neurobiological signature is present transdiagnostically (i.e. through disorders). To reinforce our design, we will select exemplary cases of TR and responsiveness, including those patients with more severe resistance and clearer reactivity.

Progetto formativo (Inglese):

Depending on the diagnosis, treatment resistance (TR) affects 20% to 60% of patients with psychiatric disorders. This cumbersome epidemiological figure is associated to a high socio-economic burden mainly determined by elevated direct and indirect healthcare costs. In schizophrenia (SCZ) alone, TR accounts for \$34 billion in annual direct medical costs just in the USA. Importantly, there is substantial heterogeneity in the presentation of TR. Longitudinal prospective studies have shown that some patients show an inadequate response to treatment from first presentation, while in others there is initially a good response to treatment but over time starts a decline. These trajectories of TR, described as early versus late onset, might be each underlain by a distinct neurobiological make-up. Early onset forms are likely those more severe, with a more prominent burden of symptoms. Indeed, a longitudinal study showed that several determinants such a diagnosis of SCZ, presence of negative symptoms, a younger age at onset, and a longer duration of untreated psychosis predicted TR from illness onset. Similar observations have been made in major depression. This indicates the presence of a subgroup of TR patients, who, transdiagnostically, present ultra-resistant forms. In SCZ, for instance, up to 20% of TRS patients do not respond even to clozapine, the most effective antipsychotic in TRS. Similarly, in major depression 15% to 25% of patients are resistant even to a course of electroconvulsive therapy, which is the most effective treatment in TR. It has been proposed that treatment resistance could be neurobiologically distinct from treatment responsive illness. Supporting this is the evidence that in some individuals, their illness shows little or no benefit from adequate treatment from illness onset despite evidence of high target engagement. Indeed, there are converging findings from genomics, neuroimaging and immunohistochemistry showing that TR patients have distinct neurobiological signatures. For instance, TR in MDD is associated with perturbations in the genetic pathways regulating cell survival and proliferation, neurodegeneration, and immune response [9]. Further, aberrant connectivity between the anterior cingulate cortex (ACC) and default mode network (DMN) appear to modulate TR in SCZ. Finally, post-mortem studies in brain of patients affected by major depression showed that cell adhesion molecule (CAM) L1 levels were increased in the prefrontal cortex, and significantly modulated by antidepressant treatment.

In sum, these findings indicate that TR have a specific neurobiological make-up distinct from that of responsive patients and that this neurobiological signature is present transdiagnostically (i.e. across disorders). To strengthen our design, we will select exemplar cases of TR and responsiveness, including those patients with more severe resistance and more clear-cut responsiveness.

Attività previste (Inglese):

The selected candidate will work in the context of the FdS Project entitled "Multimodal analysis of treatment resistance in psychiatric disorders: a proof-of-concept study" and specifically will:

- a) Carry out the clinical evaluation of patients affected by severe psychiatric disorders and characterize treatment resistance according to the criteria defined in the proposal
- b) Prepare the study protocol and clinical documentation for evaluation at the EC of the University Hospital of Cagliari.
- c) Participate in the organization and coordination of the study.
- d) Actively contribute to the drafting of the publications deriving from the study.

Obiettivi formativi (Inglese):



After his/her training, the selected candidate will be able to:

- a) Evaluate treatment resistance in patients affected by severe psychiatric disorders.
- b) Organize and manage a clinical database using dedicated softwares.
- c) Prepare a protocol for the EC.
- d) Collect scientific literature on specific topics and examine it critically with qualitative and quantitative assessment tools.
- e) Prepare a scientific manuscript in its essential structure.

ARTICOLO DUE

(Requisiti per l'accesso, incompatibilità)

Possono partecipare alla selezione i candidati che alla data di scadenza del termine utile per la presentazione della domanda di partecipazione, sono in possesso dei seguenti requisiti:

- Laurea specialistica/magistrale in: Medicina e Chirurgia;
- Diploma di specializzazione in Psichiatria;

La partecipazione alla selezione è libera, senza limitazioni in relazione alla cittadinanza.

La borsa di ricerca non è cumulabile con altre borse a qualsiasi titolo conferite, tranne con quelle concesse da Istituzioni nazionali o straniere utili ad integrare, con soggiorni all'estero, l'attività del borsista.

La borsa di ricerca è incompatibile con la frequenza di corsi di dottorato di ricerca con borsa e di specializzazione medica, in Italia e all'estero.

La borsa di ricerca è incompatibile con rapporti di lavoro subordinato, fatta salva la possibilità che il borsista venga collocato in aspettativa senza assegni.

La borsa di ricerca è incompatibile con attività di lavoro autonomo, anche parasubordinato, fatta salva l'ipotesi in cui:

- a) tale attività sia dichiarata dal Responsabile Scientifico 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;
- d) tale attività risulti residuale in termini di tempo rispetto a quella di formazione di cui alla borsa di ricerca.

La durata complessiva dei rapporti instaurati con i titolari di borsa, assegno di ricerca di cui all'art. 22 della L. 240/2010 e contratti di cui all'art. 24 L. 240/2010 non può superare i dodici anni, anche non continuativi. Ai fini della durata dei predetti rapporti non rilevano i periodi trascorsi in aspettativa per maternità o per motivi di salute secondo la normativa vigente.

ARTICOLO TRE

(Domanda di partecipazione)



Le domande di ammissione alla selezione, redatte su carta semplice secondo lo schema in **Allegato A** potranno essere inviate unicamente a mezzo posta elettronica certificata all'indirizzo protocollo@pec.unica.it,

improrogabilmente entro il 9 Maggio 2023.

Non si terrà conto delle domande pervenute oltre il termine di scadenza.

Alla domanda il candidato dovrà allegare:

- a) **autocertificazione relativa al luogo di nascita, cittadinanza, residenza, codice fiscale e alla insussistenza delle situazioni di incompatibilità** di cui all'art. 2 del presente bando;
- b) **curriculum formativo e professionale;**
- c) **dichiarazione sostitutiva di certificazioni**, rilasciata ai sensi del D.P.R. 28.12.2000, n° 445, relativamente al possesso dei titoli valutabili, redatta secondo lo schema in All. B, con tutti gli elementi richiesti;
- d) **pubblicazioni**, allegate in copia originale, ovvero in copia fotostatica con allegata dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà attestante la conformità all'originale (All. C), rilasciata ai sensi del D.P.R. 28.12.2000, n. 445;
- e) se i titoli di studio richiesti per l'accesso sono stati conseguiti all'estero, **copia del provvedimento di riconoscimento** che ne attesta la validità in Italia. Nel caso in cui detto riconoscimento non sia ancora stato effettuato, l'equivalenza verrà valutata, unicamente ai fini dell'ammissione del candidato alla selezione, dalla Commissione Giudicatrice;
- f) **fotocopia fronte/retro di un documento di identità in corso di validità;**
- g) **elenco** in carta libera dei documenti e dei titoli presentati in allegato alla domanda.

L'invio della domanda di partecipazione alla selezione a mezzo PEC dovrà riportare nell'oggetto:

Domanda di partecipazione BANDO N. 02-2023 - Responsabile scientifico: prof. Mirko Manchia

Non verranno presi in considerazione i titoli presentati a questa Amministrazione oltre il termine utile per la presentazione delle domande di partecipazione alla selezione.

ARTICOLO QUATTRO

(Commissioni giudicatrici e selezione dei candidati)

La Commissione giudicatrice è nominata, ai sensi dell'art. 5, comma 1 del Regolamento d'Ateneo, con Disposizione Direttoriale, ed è composta di norma, da tre docenti di ruolo afferenti a settori scientifico disciplinari affini alla tematica della ricerca. La Commissione giudicatrice può altresì essere integrata da uno o più componenti designati dal soggetto finanziatore in qualità di esperti.

La Commissione giudicatrice, verificati i requisiti di ammissione, definisce preliminarmente le modalità e i criteri di valutazione dei titoli previsti nel bando ed il punteggio minimo per l'ammissione al colloquio, disponendo di 100 punti, di cui 60 punti per la valutazione dei titoli e 40 per la valutazione del colloquio.

La selezione avviene mediante la valutazione preliminare dei titoli presentati da ciascun candidato con l'attribuzione del relativo punteggio, ed in un successivo colloquio volto ad accertare l'idoneità dei candidati ammessi.

I candidati, per sostenere la prova, dovranno esibire un valido documento di riconoscimento.



Sono titoli valutabili:

Titolo valutato	Voto assegnato	Criterio di valutazione
a) Voto di laurea	Fino a 10 punti	110/110 e 110/110 con lode: punti 10; da 109/110 a 106/110 punti 8; da 105/110 a 101/110 punti 6; da 100/110 a 91/110 punti 4;
b) Comprovata esperienza di ricerca nell'oggetto della	Fino a 30 punti	5 punti per anno
c) Pubblicazioni scientifiche e comunicazioni a congressi scientifici attinenti	Fino a 20 punti	- Pubblicazioni scientifiche attinenti su riviste internazionali censite su Scopus: 2 punti per pubblicazione; - Pubblicazioni scientifiche attinenti su riviste nazionali non censite su Scopus: 1 punto per pubblicazione; - Comunicazioni a congressi scientifici attinenti all'oggetto della borsa: 0,5 punti per ogni comunicazione.

Il colloquio specialistico si svolgerà in modalità telematica sulla piattaforma Microsoft Teams in data 11 Maggio 2023, ore 10:00.

Dopo tre tentativi di avvio della connessione nella data e orario concordato, il candidato si considera non presentato.

Al termine dei lavori valutativi, la commissione compilerà la relativa graduatoria di merito sulla base della somma dei punteggi riportati da ciascun candidato rispettivamente nella valutazione dei titoli e nel colloquio. A parità di punteggio prevale il candidato più giovane.

Gli esiti della selezione sono pubblicati nel sito web del Dipartimento, sezione Atti Amministrativi >Bandi e Selezioni, all'indirizzo https://www.unica.it/unica/it/dip_scienzemedsanpub_17.page.

ARTICOLO CINQUE

(Conferimento della borsa di ricerca, avvio e conclusione dell'attività)

Gli atti sono approvati con Disposizione Direttoriale, previo accertamento dei requisiti richiesti, e pubblicati sul sito web del Dipartimento.

La data di inizio e le modalità di svolgimento dell'attività di ricerca presso la struttura universitaria di riferimento, alla quale il borsista ha diritto di accedere con l'obbligo di osservarne le norme regolamentari e di sicurezza, devono essere concordate con il Responsabile scientifico in accordo con il Direttore del Dipartimento.

Il titolare della borsa è tenuto a stipulare adeguata polizza assicurativa personale obbligatoria sia contro il rischio di infortuni verificatisi durante il periodo di presenza presso le strutture universitarie, ovvero presso strutture esterne presso le quali il borsista è stato previamente autorizzato dal Responsabile Scientifico a svolgere la propria attività, sia per la responsabilità civile verso terzi, eventualmente derivanti dai danni a persone o cose provocati dal medesimo, copia della quale dovrà essere consegnata all'amministrazione alla data di inizio delle attività di ricerca presso questa università.



Il pagamento della borsa di ricerca è effettuato in rate mensili posticipate.

L'attività del borsista deve concludersi entro e non oltre la data di scadenza del progetto di ricerca indicata all'art. 1

Al termine del periodo previsto per l'esecuzione della ricerca, il borsista è tenuto a presentare al Direttore del Dipartimento, una dettagliata relazione sull'attività svolta e sui risultati conseguiti, preventivamente approvata dal Responsabile Scientifico.

Il godimento della presente borsa di ricerca non determina l'instaurazione di un rapporto di lavoro, non dà luogo a trattamenti previdenziali, a valutazioni ai fini di carriere giuridiche ed economiche, né a riconoscimenti automatici ai fini previdenziali.

ARTICOLO SEI

(Trattamento dei dati personali)

L'Università degli Studi di Cagliari è titolare del trattamento dei dati personali ai sensi delle norme del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, e del Codice in materia di protezione dei dati personali D. Lgs. 196/2003, nel rispetto della dignità umana, dei diritti e delle libertà fondamentali della persona.

L'informativa sul trattamento dati per la categoria di interessato "Cittadini" è pubblicata sul sito https://www.unica.it/unica/it/utility_privacy.page

Ai sensi di quanto disposto dall'art. 5 della legge 7 agosto 1990, n.- 241, il responsabile della procedura selettiva di cui al presente bando è il Segretario Amministrativo del Dipartimento, dott. Maurizio Loi. I candidati hanno facoltà di esercitare il diritto di accesso agli atti del procedimento concorsuale secondo le modalità previste dal D.P.R. 184 del 12.4.2006 (Regolamento recante disciplina in materia di accesso ai documenti amministrativi).

L'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è titolare del trattamento dei dati personali e dei dati sanitari inerenti allo Studio in premessa, ai sensi delle norme del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, e del Codice in materia di protezione dei dati personali D. Lgs. 196/2003, nel rispetto della dignità umana, dei diritti e delle libertà fondamentali della persona.

Il borsista di ricerca, in quanto autorizzato al trattamento dei dati personali nell'ambito dello Studio, dovrà strettamente attenersi alle indicazioni fornite dallo Sperimentatore sulle modalità di trattamento degli stessi.

ARTICOLO SETTE

(Pubblicità e norme di salvaguardia)

Il presente bando verrà pubblicato sul sito internet dell'Ateneo (www.unica.it) e sul sito del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica. Per quanto non specificato nel presente bando, si fa riferimento alle norme contenute nella L. 240/2010 e nel vigente Regolamento per la disciplina delle Borse di Ricerca di questa Università.

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO
Prof. Giorgio La Nasa
Firmato digitalmente