

**REGIONE TOSCANA**  
**AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE TOSCANA CENTRO**  
 Sede Legale Piazza Santa Maria Nuova n. 1 – 50122 Firenze

**DETERMINA DEL DIRIGENTE**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Numero del provvedimento</b> |  |
| <b>Data del provvedimento</b>   |  |
| <b>Oggetto</b>                  |  |
| <b>Contenuto</b>                | Avvisi finalizzati al conferimento n. 1 incarico libero professionale per il progetto – Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma e del carcinoma basocellulare: ruolo degli inibitori di Hedgehog – e n. 1 incarico libero professionale per il progetto – Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma: ruolo terapeutico di antimetaboliti di nuova identificazione. Approvazione verbali. |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Dipartimento</b>                  | DIPARTIMENTO RISORSE UMANE                          |
| <b>Direttore del Dipartimento</b>    | TOGNINI ARIANNA                                     |
| <b>Struttura</b>                     | SOC POLITICHE DEL RECLUTAMENTO E RAPPORTI CON ESTAR |
| <b>Direttore della Struttura</b>     | OCCHIOLINI GINEVRA                                  |
| <b>Responsabile del procedimento</b> | BENELLI ELISA                                       |

| <b>Spesa prevista</b> | <b>Conto Economico</b> | <b>Codice Conto</b> | <b>Anno Bilancio</b> |
|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
|                       |                        |                     |                      |
|                       |                        |                     |                      |

| <b>Estremi relativi ai principali documenti contenuti nel fascicolo</b> |                   |                |
|---|-------------------|----------------|
| <b>Allegato</b>   | <b>N° di pag.</b> | <b>Oggetto</b> |
|   |                   |                |
|   |                   |                |
|   |                   |                |
|   |                   |                |

|                                   |                         |
|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Tipologia di pubblicazione</b> | Integrale      Parziale |
|-----------------------------------|-------------------------|

“documento firmato digitalmente”

## IL DIRIGENTE

**Vista** la Legge Regionale n.84 del 28/12/2015 recante il “*Riordino dell’assetto istituzionale e organizzativo del sistema sanitario regionale. Modifiche alla l.r. 40/2005*”;

**Vista** la delibera n. 1720 del 24.11.2016 di approvazione dello Statuto aziendale e le conseguenti delibere di conferimento degli incarichi dirigenziali delle strutture aziendali;

**Richiamata** la delibera n.644 del 18.04.2019 relativa al sistema aziendale di deleghe per l’adozione degli atti amministrativi;

**Preso atto** che con delibera del Direttore Generale n. 400 del 29.03.2023 sono stati indetti Avvisi Pubblici, per titoli e colloquio, per il conferimento di n. 1 incarico libero professionale per il progetto “Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma e del carcinoma basocellulare: ruolo degli inibitori di Hedgehog” e di n. 1 incarico libero professionale per il progetto “Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma: ruolo terapeutico di antimetaboliti di nuova identificazione”, ai sensi dell’art. 7 comma 6 del D.Lgs n. 165/2001 e ss.mm.ii.;

### **1) Il progetto “Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma e del carcinoma basocellulare: ruolo degli inibitori di Hedgehog” – GLI SHELTER:**

Negli ultimi anni si sono sviluppate terapie innovative nel trattamento del melanoma e del carcinoma basocellulare che permettono di trattare circa il 50% delle forme localmente avanzate o metastatiche per le quali in passato le possibilità terapeutiche erano scarsissime. Nuove molecole sono allo studio per migliorare ulteriormente le possibilità terapeutiche in questo ambito. Un approccio terapeutico innovativo è rappresentato dal possibile utilizzo di inibitori della pathway di Hedgehog (HH) che agiscono direttamente sulla funzione di specifici fattori di trascrizione (GLI). L’attivazione incontrollata della via di HH è coinvolta in numerosi tumori umani tra cui il melanoma e il carcinoma basocellulare. I primi antagonisti approvati dalla FDA (Vismodegib e Sonidegib) hanno mostrato una notevole inibizione della crescita di carcinomi basocellulari avanzati. Tuttavia, sono stati descritti molti casi di resistenza al Vismodegib e ad altri inibitori selettivi e su modelli animali difetti dello sviluppo causati da composti analoghi hanno sollevato preoccupazioni sul loro uso nei bambini. Attraverso uno screening preliminare sono stati identificati sei potenziali nuovi antagonisti di GLI1 che inibiscono il pathway di HH e in grado di ridurre la proliferazione delle cellule tumorali con una potenza superiore ad antagonisti di GLI già noti.

#### Obiettivo del progetto:

- Caratterizzare nuovi inibitori dei fattori di trascrizione GLI per il trattamento del melanoma e del carcinoma basocellulare avanzati;
- Effettuare studi in vitro e in vivo su campioni biologici umani di melanoma e carcinoma basocellulare volti a confrontare l’efficacia del migliore antagonista di GLI per ridurre la proliferazione di cellule tumorali;
- Allestire colture primarie e xenotrapianti con prelievi tissutali di melanoma e carcinomi basocellulari per valutare l’effetto dell’inibizione farmacologica del pathway di Hedgehog;
- Identificare tra gli antagonisti di GLI il miglior candidato per il trattamento di carcinoma basocellulare e melanoma avanzati e di altri tumori cutanei dipendenti dal pathway di Hedgehog per futuri studi clinici.

#### Azioni di miglioramento:

- Aumentare le possibilità terapeutiche nel melanoma metastatico;
- Aumentare le possibilità terapeutiche nel carcinoma basocellulare localmente avanzato;
- Individuare nuovi farmaci che inducano una minore percentuale di resistenze e che possano essere utilizzati anche nei bambini.

#### Indicatori di risultato:

- Numero pazienti trattati con melanoma cutaneo metastatico;
- Numero pazienti trattati con carcinoma basocellulare avanzato;
- Numero di biopsie effettuate su pazienti con melanoma metastatico e carcinoma basocellulare avanzato;
- Differenza di efficacia in vivo e in vitro dei diversi antagonisti di GLI sulla proliferazione di cellule tumorali di melanoma metastatico e carcinoma basocellulare avanzato.

Per il raggiungimento degli obiettivi di cui sopra sono necessari requisiti e competenze di seguito specificate, al fine di acquisire idonea risorsa in collaborazione libero professionale:

#### Requisiti:

- Laurea in Medicina e Chirurgia;
- Iscrizione all'Ordine dei Medici;
- Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva o in Dermatologia;
- Conoscenze sul melanoma e sui tumori cutanei, sulla metodologia dei protocolli di ricerca;
- Competenza in elaborazioni informatiche e statistiche, immissione di dati statistici e analisi di dati statistico-epidemiologici;

#### Compiti del collaboratore:

L'assegnatario dell'incarico libero professionale dovrà collaborare con il personale strutturato della S.O.C. Chirurgia plastica e ricostruttiva, Melanoma & Skin Cancer Unit, nella selezione di pazienti con melanomi e carcinomi basocellulari cutanei idonei allo studio, nel prelievo e raccolta di campioni tissutali e materiale biologico oggetto del progetto, nell'attività clinica di ambulatorio, di reparto, di chirurgia ambulatoriale, di sala operatoria, nelle visite di follow-up, gestione database clinico, integrazione dei dati clinici e di follow-up con i dati di laboratorio.

#### Durata e compenso delle collaborazioni

La durata della collaborazione è dalla data di inizio attività fino al 31.01.2024, per prestazioni quantificate in un massimo di 120 ore mensili (30 ore settimanali) – importo lordo mensile di euro 3.840,00 comprensivo di oneri fiscali e previdenziali previsti dalla normativa vigente.

#### Attività del collaboratore:

Lo svolgimento dell'attività del collaboratore è presso la S.O.C. Chirurgia plastica e ricostruttiva, Melanoma & Skin Cancer Unit, Azienda USL Toscana Centro.

### **2) Il progetto “Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma: ruolo terapeutico di antimetaboliti di nuova identificazione” – ANTI NCT:**

Negli ultimi anni si sono sviluppate terapie innovative nel trattamento del melanoma che permettono di trattare circa il 50% delle forme metastatiche per le quali in passato le possibilità terapeutiche erano scarsissime. Nuove molecole sono allo studio per migliorare ulteriormente le possibilità terapeutiche in questo ambito. Gli antimetaboliti che bloccano la resintesi di nicotinamide-adenin-dinucleotide (NAD) sono potenziali agenti antineoplastici efficaci in tumori di derivazione dalla cresta neurale tra cui il melanoma. Tra questi antimetaboliti è stato dimostrato che il composto ureidico Vacor induce necrosi cellulare in alcune linee tumorali NMNAT2 positive, incluse quelle di melanoma. Il progetto si propone pertanto di: studiare in vitro e in vivo su biopsie di melanoma umano composti analoghi di Vacor con maggiore effetto antineoplastico testando prodotti disponibili in commercio e sintetizzandone di nuovi; valutare se l'espressione dell'NMNAT2 rappresenti un biomarker di chemio-sensibilità; ridurre l'eventuale tossicità sistemica degli antimetaboliti identificati studiando l'effetto di specifici agenti rescue.

#### Obiettivo del progetto:

- Valutare il potenziale antineoplastico di antimetaboliti che bloccano la re-sintesi di NAD nel melanoma;
- Verificare se l'espressione di enzimi implicati nel metabolismo del NAD rappresenti un biomarker di chemio-sensibilità;
- Verificare in vivo e in vitro la sensibilità della molecola citotossica Vacor e identificare analoghi di Vacor con maggior effetto antineoplastico testando composti disponibili in commercio e sintetizzandone di nuovi;
- Ridurre l'eventuale tossicità sistemica degli antimetaboliti identificati studiando l'effetto di specifici antidoti;
- Caratterizzare l'effetto antitumorale e la relativa tossicità di nuovi antimetaboliti che bloccano la re-sintesi di NAD sul melanoma.

#### Azioni di miglioramento:

- Aumentare le possibilità terapeutiche nel melanoma metastatico;
- Identificare nuovi biomarker di chemio-sensibilità;
- Ridurre l'eventuale tossicità degli antimetaboliti identificando specifici antidoti;

#### Indicatori di risultato:

- Numero di melanomi cutanei metastatici trattati;
- Numero di biopsie effettuate;
- Grado di efficacia in vivo e in vitro di diversi antimetaboliti;
- Grado di tossicità degli antimetaboliti testati.

Per il raggiungimento degli obiettivi di cui sopra sono necessari requisiti e competenze di seguito specificate, al fine di acquisire idonea risorsa in collaborazione libero professionale:

#### **Requisiti:**

- Laurea in Medicina e Chirurgia;
- Iscrizione all'Ordine dei Medici;
- Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva o in Dermatologia;
- Conoscenze sul melanoma e sui tumori cutanei, sulla metodologia dei protocolli di ricerca;
- Competenza in elaborazioni informatiche e statistiche, immissione di dati statistici e analisi di dati statistico-epidemiologici;

#### **Compiti del collaboratore:**

L'assegnatario dell'incarico libero professionale dovrà collaborare con il personale strutturato della S.O.C. Chirurgia plastica e ricostruttiva, Melanoma & Skin Cancer Unit, nella selezione di pazienti con melanomi cutanei idonei allo studio nel prelievo e raccolta di campioni tissutali e materiale biologico oggetto del progetto, nell'attività clinica di ambulatorio, di reparto, di chirurgia ambulatoriale, di sala operatoria, nelle visite di follow-up, gestione database clinico, integrazione dei dati clinici e di follow-up con i dati di laboratorio.

#### **Durata e compenso delle collaborazioni**

La durata della collaborazione è dalla data di inizio attività fino al 30.11.2023, per prestazioni quantificate in un massimo di 120 ore mensili (30 ore settimanali) – importo lordo mensile di euro 3.840,00 comprensivo di oneri fiscali e previdenziali previsti dalla normativa vigente.

#### **Attività del collaboratore:**

Lo svolgimento dell'attività del collaboratore è presso la S.O.C. Chirurgia plastica e ricostruttiva, Melanoma & Skin Cancer Unit, Azienda USL Toscana Centro.

**Visti** i verbali trasmessi dalla Commissione di Valutazione, incaricata di effettuare le procedure selettive degli Avvisi Pubblici in questione, avvenute in data 04.05.2023 e in data 19.05.2023, in base alle modalità e i criteri contenuti nel bando di partecipazione, giacenti agli atti della procedura;

**Rilevato** che, come risulta dai suddetti verbali, le sedute del 19.05.2023 sono state dichiarate deserte per la mancata presenza dei candidati convocati ai colloqui;

**Dato atto** che il Direttore della S.O.C. Politiche del Reclutamento e Rapporti con ESTAR nel proporre il presente atto attesta la regolarità tecnica ed amministrativa e la legittimità e congruenza dell'atto con le finalità istituzionali di questo Ente, stante anche l'istruttoria effettuata a cura del Responsabile del Procedimento, Elisa Benelli, in servizio c/o la S.O.C. Politiche del Reclutamento e Rapporti con ESTAR;

## **DETERMINA**

per le motivazioni espresse in narrativa:

1. di prendere atto che sono andate deserte le procedure selettive per il conferimento di n. 1 incarico libero professionale per il progetto “Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma e del carcinoma basocellulare: ruolo degli inibitori di Hedgehog” e di n. 1 incarico libero professionale per il progetto “Sviluppo di nuove terapie per il trattamento del melanoma: ruolo terapeutico di antimetaboliti di nuova identificazione”, ai sensi dell'art. 7 comma 6 del D.Lgs. n. 165/01 e ss.mm.ii., secondo quanto descritto in parte narrativa;
2. di trasmettere la presente determinazione al Collegio Sindacale a norma di quanto previsto dall'art. 42 comma 2, della L.R.T. 40/2005 e ss.mm.ii.
3. di pubblicare sull'albo on-line ai sensi dell'art. 42 comma 2, della Legge Regionale 40/2005 e ss.mm.ii.

### **IL DIRETTORE**

S.O.C. Politiche del Reclutamento e Rapporti con ESTAR  
(Dott.ssa Ginevra Occhiolini)