

TITOLO DEL PROGETTO: Studio del ruolo dei glucocorticoidi nell'invecchiamento del tessuto cardiaco indotto da farmaci antitumorali

TUTOR: Prof. Gabriele Matteo D'Uva

PROGETTO DI RICERCA

(max 800 parole)

Obiettivi

L'invecchiamento è caratterizzato da graduale declino nelle funzioni fisiologiche, diminuzione dei meccanismi di riparazione, ridotta funzionalità e aumento della senescenza cellulare. I processi legati all'invecchiamento influiscono negativamente sulla funzione cardiovascolare. Le modifiche strutturali e funzionali nel cuore e nei vasi sanguigni durante l'invecchiamento includono aumento della rigidità vascolare, ipertrofia cardiaca, fibrosi, diminuzione della frequenza massima del battito cardiaco e alterazioni nella funzione diastolica cardiaca. Sebbene i fenotipi dell'invecchiamento cardiaco siano stati abbastanza ben caratterizzati, i meccanismi molecolari alla base di questo processo sono ancora da chiarire. Con il crescente invecchiamento della popolazione, intervenire sull'invecchiamento cardiaco è una promettente strategia per arginare le problematiche legate alle patologie cardiovascolari.

I glucocorticoidi, ormoni steroidei alla base di numerosi processi fisiologici e i cui derivati sintetici sono di largo impiego clinico, giocano un ruolo chiave nel processo di differenziamento nell'immediato periodo postnatale e rappresentano un ostacolo significativo per la capacità di proliferazione e rigenerazione dei cardiomiociti. L'obiettivo di questo progetto sarà quello di esplorare il ruolo intrinseco del recettore dei glucocorticoidi GR nei cardiomiociti in relazione all'invecchiamento cardiaco, con lo scopo finale di sviluppare strategie molecolari per rallentare o prevenire questi processi e aumentare l'aspettativa di vita.

Nel dettaglio si propone di analizzare il ruolo intrinseco del recettore dei glucocorticoidi nei cardiomiociti durante l'invecchiamento accelerato causato dai farmaci chemioterapici, in particolare le antracicline. Purtroppo, un effetto collaterale comune della chemioterapia e delle terapie mirate è la cardiotossicità, che incide fortemente sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza complessiva, indipendentemente dalla prognosi oncologica. Questo problema ha recentemente dato vita al campo della "cardio-oncologia". Farmaci antitumorali come le antracicline aumentano lo stress ossidativo nei cardiomiociti e possono indurre alterazioni simili alla senescenza in cellule proliferanti.

Materiali e metodi

In questo progetto, utilizzeremo una combinazione di metodologie di biologia molecolare e cellulare, in modelli cellulari *in vitro* e in modelli animali preclinici *in vivo*, per esplorare il ruolo intrinseco del recettore dei glucocorticoidi GR nei cardiomiociti in relazione all'invecchiamento cardiaco. A tale scopo i cardiomiociti murini saranno analizzati per i fenotipi di senescenza e rientro nel ciclo cellulare. La morfologia e la funzione cardiaca saranno valutate mediante analisi ecocardiografica, attraverso la quale saranno rilevati parametri funzionali come la frazione di eiezione (EF). Sul tessuto cardiaco dei modelli murini trattati con antracicline e antagonista del GR, saranno condotte analisi istologiche e di immunofluorescenza al fine di individuare variazioni di parametri morfologici e di marker di vitalità, rientro nel ciclo cellulare e senescenza.

Risultati/impatto attesi

Questo studio identificherà meccanismi molecolari responsabili dell'invecchiamento del tessuto cardiaco indotti da antracicline. Ci si aspetta che il recettore di glucocorticoidi (GR) nei cardiomiociti giochi un ruolo; pertanto, una sua modulazione potrebbe facilitare protezione e rigenerazione dei cardiomiociti in seguito a danni, inclusi quelli indotti da farmaci chemioterapici.

Attività formativa dell'assegnista

Il progetto si propone di indurre una crescita professionale e accademica dell'assegnista. Nel dettaglio saranno organizzati regolari incontri settimanali con il tutor, durante i quali saranno affrontati i problemi sperimentali, analizzati i dati raccolti, interpretati i risultati ottenuti e pianificate le future attività scientifiche da intraprendere.

L'assegnista avrà l'opportunità di partecipare a incontri con collaboratori del progetto offrendo così uno spazio importante per lo scambio di idee ed esperienze con altri esperti del settore. Sarà favorita la partecipazione a seminari di formazione che si concentreranno su ambiti rilevanti per il progetto di ricerca, consentendo di aggiornare e ampliare le competenze dell'assegnista in modo mirato. L'assegnista avrà la possibilità di presentare i risultati della ricerca in congressi nazionali e/o internazionali, tramite abstract, poster e/o presentazioni orali per condividere le scoperte del progetto con la comunità scientifica.

Infine, l'assegnista sarà coinvolto attivamente nella stesura di pubblicazioni scientifiche, contribuendo così alla diffusione e alla valorizzazione dei dati prodotti attraverso il lavoro di ricerca.

Attività di ricerca dell'assegnista

L'assegnista svolgerà procedure di isolamento, coltura e trattamento di cardiomiociti primari ed analisi di processi di senescenza, differenziamento, sopravvivenza e proliferazione cellulare tramite svariate tecniche di biologia molecolare. Inoltre, l'assegnista svolgerà specifici trattamenti in vivo e valuterà le modifiche funzionali e molecolari indotte da tali trattamenti nel tessuto cardiaco. Le specifiche attività di ricerca dell'assegnista sono documentate nella sezione successiva.

PIANO DELLE ATTIVITA'

(max 400 parole)

Competenze richieste

È richiesta esperienza nell'allestimento di colture primarie di cardiomiociti e nel condurre analisi della proliferazione cellulare, time-lapse imaging e manipolazione di modelli murini. È inoltre necessaria una familiarità con la letteratura riguardante l'invecchiamento e rigenerazione del tessuto cardiaco.

Scansione temporale della formazione

L'assegnista consoliderà la conoscenza della letteratura nel campo dello sviluppo, invecchiamento e rigenerazione del tessuto cardiaco. Dopo aver interagito periodicamente con il supervisore e gli altri membri del gruppo, all'assegnista sarà chiesto di partecipare a conferenze nazionali e/o internazionali per condividere i risultati ottenuti e confrontarsi con altri ricercatori. Infine, all'assegnista sarà richiesto di contribuire nel redigere articoli scientifici per presentare i risultati ottenuti.

Scansione temporale dell'attività

L'assegnista eseguirà inizialmente analisi in vitro a seguito di trattamento con antracicline (es: doxorubicina), valutando alcuni marker di senescenza cellulare mediante analisi dell'attività della β -galattosidasi, della risposta al danno del DNA (DDR) e dell'apoptosi. Saranno inoltre condotte analisi di rientro nel ciclo cellulare mediante specifici markers (es: ki67 per rientro nel ciclo cellulare). Al fine di distinguere i cardiomiociti da altre componenti cellulari cardiache saranno utilizzate marcature con marker appositi (proteine sarcomeriche Troponina T e Troponina I). In seguito, l'assegnista eseguirà delle analisi in vivo, mediante trattamento di modelli murini con antracicline, dove valuterà l'impatto funzionale della delezione cardiomiocitaria del recettore dei glucocorticoidi e/o l'antagonizzazione farmacologica transiente del recettore mediante antagonista farmacologico attraverso analisi ecocardiografiche (es: frazione di eiezione). Infine, l'assegnista condurrà indagini istologiche (es: ematossilina eosina, Picrosirius red) e molecolari (es: marker di senescenza) sul tessuto cardiaco derivato dai modelli murini sopracitati.

L'assegnista, dopo essersi confrontato periodicamente con il supervisore e con gli altri membri del gruppo, sarà invitato a partecipare a conferenze nazionali e internazionali, per la condivisione dei risultati raggiunti e il confronto con altri ricercatori.

Obiettivi primari e secondari

Obiettivo primario dello studio sarà la valutazione del ruolo intrinseco di GR nei cardiomiociti nel processo di invecchiamento indotto da antracicline. Obiettivo secondario dello studio sarà la valutazione della modulazione farmacologica del recettore dei glucocorticoidi per facilitare ringiovanimento dei cardiomiociti in seguito a danni indotti da farmaci chemioterapici.

PROJECT TITLE: Study of the role of glucocorticoids in the aging of cardiac tissue induced by anticancer drugs

TUTOR: Prof. Gabriele Matteo D'Uva

RESEARCH PROJECT

Objectives

Aging is characterized by a gradual decline in physiological functions, reduced repair mechanisms, diminished functionality, and increased cellular senescence. Aging-related processes negatively affect cardiovascular function. Structural and functional changes in the heart and blood vessels during aging include increased vascular stiffness, cardiac hypertrophy, fibrosis, decreased maximum heart rate, and alterations in cardiac diastolic function. Although the phenotypes of cardiac aging have been well characterized, the molecular mechanisms underlying this process are still to be clarified. With the increasing aging population, intervening in cardiac aging is a promising strategy to address issues related to cardiovascular diseases.

Glucocorticoids, steroid hormones involved in numerous physiological processes and whose synthetic derivatives are widely used clinically, play a key role in the differentiation process in the immediate postnatal period and represent a significant obstacle to the proliferation and regeneration capacity of cardiomyocytes. The aim of this project will be to explore the intrinsic role of the glucocorticoid receptor (GR) in cardiomyocytes in relation to cardiac aging, with the goal of developing molecular strategies to slow down or prevent these processes and increase life expectancy. Specifically, the intrinsic role of the glucocorticoid receptor in cardiomyocytes during accelerated aging caused by chemotherapeutic drugs, such as anthracyclines, will be analysed. Unfortunately, a common side effect of chemotherapy and targeted therapies is cardiotoxicity, which significantly impacts quality of life and overall survival, regardless of oncological prognosis. This issue has recently given rise to the field of "cardio-oncology." Antitumor drugs such as anthracyclines increase oxidative stress in cardiomyocytes and can induce senescence-like alterations in proliferating cells.

Materials and methods

In this project, a combination of molecular and cellular biology methodologies, in vitro cellular models, and in vivo preclinical animal models will be used to explore the intrinsic role of the glucocorticoid receptor in cardiomyocytes in relation to cardiac aging. For this purpose, murine cardiomyocytes will be analyzed for senescence and cell cycle re-entry phenotypes. Cardiac morphology and function will be evaluated through echocardiographic analysis, which will detect functional parameters such as ejection fraction (EF). Histological and immunofluorescence analyses will be conducted on cardiac tissue from murine models treated with anthracyclines and GR antagonists to identify variations in morphological parameters and markers of vitality, re-entry in the cell cycle and senescence.

Results/Expected impact

This study will identify molecular mechanisms responsible for anthracycline-induced cardiac tissue aging. The expectation is that the glucocorticoid receptor (GR) in cardiomyocytes plays a role; therefore, its modulation could facilitate protection and regeneration of cardiomyocytes following damage, including those induced by chemotherapeutic drugs.

Research fellow's training activities

The project aims to promote the professional and academic growth of the research fellow. Specifically, regular weekly meetings will be organized with the supervisor, during which experimental issues will be addressed, collected data analyzed, results interpreted, and future scientific activities planned.

The research fellow will have the opportunity to participate in meetings with project collaborators, providing an important space for the exchange of ideas and experiences with other experts in the field. Participation in training seminars focusing on relevant areas for the research project will be encouraged, allowing the research fellow to update and expand their skills in a targeted manner. The research fellow will have the opportunity to present research results at national and/or international

conferences, through abstracts, posters, and/or oral presentations, to share the project's findings with the scientific community.

Finally, the research fellow will be actively involved in the writing of scientific publications, thus contributing to the dissemination and valorization of the data produced through research work.

Research fellow's research activities

The research fellow will perform procedures for isolation, culture, and treatment of primary cardiomyocytes and analysis of processes related to senescence, differentiation, survival, and cellular proliferation using various molecular biology techniques. Additionally, the research fellow will conduct specific in vivo treatments and assess the functional and molecular changes induced by such treatments in cardiac tissue. The specific research activities of the research fellow are documented in the following section.

ACTIVITIES PLAN

Required Skills

Experience in setting up primary cultures of cardiomyocytes and conducting cell proliferation analyses, time-lapse imaging, and manipulation of murine models is required. Additionally, familiarity with literature regarding cardiac tissue aging and regeneration is necessary.

Training Timeline

The research fellow will consolidate their knowledge of literature in development, aging, and regeneration of cardiac tissue. After periodic interactions with the supervisor and other group members, the research fellow will be asked to participate in national and/or international conferences to share the results obtained and engage in discussions with other researchers. Finally, the research fellow will be required to contribute to the drafting of scientific articles to present the results obtained.

Activity Timeline

Initially, the research fellow will perform in vitro analyses following treatment with anthracyclines (e.g., doxorubicin), evaluating certain markers of cellular senescence through analysis of β -galactosidase activity, DNA damage response (DDR), and apoptosis. Cell cycle re-entry analyses will also be conducted using specific markers (e.g., ki67 for cell cycle re-entry). To distinguish cardiomyocytes from other cardiac cell components, co-labeling with specific markers (sarcomeric proteins Troponin T and Troponin I) will be used. Subsequently, the research fellow will conduct in vivo analyses by treating murine models with anthracyclines, where they will assess the functional impact of cardiomyocyte deletion of the glucocorticoid receptor and/or transient pharmacological antagonism of the receptor through echocardiographic analysis (e.g., ejection fraction). Finally, the research fellow will perform histological (e.g., hematoxylin and eosin, Picrosirius red) and molecular (e.g., senescence markers) investigations on cardiac tissue derived from the murine models.

After periodic discussions with the supervisor and other group members, the research fellow will be encouraged to participate in national and international conferences to share the results obtained and engage in discussions with other researchers.

Primary and Secondary Objectives

The study's main objective will be to evaluate the intrinsic role of the glucocorticoid receptor in cardiomyocytes in the aging process induced by anthracyclines. The secondary objective of the study will be to evaluate the pharmacological modulation of the glucocorticoid receptor to facilitate rejuvenation of cardiomyocytes following damage induced by chemotherapeutic drugs.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Gabriele Matteo D'Uva		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR			
Punteggio VRA	0,95		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Prof. Gabriele Matteo D'Uva
	Dott.ssa Carmen Miano
	Dott.ssa Donatella Romaniello
	Prof.ssa Mattia Lauriola

TITOLO DEL PROGETTO		
Studio del ruolo dei glucocorticoidi nell'invecchiamento del tessuto cardiaco indotto da farmaci antitumorali		
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE	Ministero dell'Università e della Ricerca - PRIN PNRR 2022 intitolato "The cardiomyocyte-intrinsic role of the glucocorticoid receptor in cardiac aging" (Responsabile Scientifico Gabriele Matteo D'Uva) (cofinanziamento di 12.000€)	
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	biomedico	
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>		



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

(1) obiettivi

L'invecchiamento è caratterizzato da graduale declino nelle funzioni fisiologiche, diminuzione dei meccanismi di riparazione, ridotta funzionalità e aumento della senescenza cellulare. I processi legati all'invecchiamento influiscono negativamente sulla funzione cardiovascolare. Le modifiche strutturali e funzionali nel cuore e nei vasi sanguigni durante l'invecchiamento includono aumento della rigidità vascolare, ipertrofia cardiaca, fibrosi, diminuzione della frequenza massima del battito cardiaco e alterazioni nella funzione diastolica cardiaca. Sebbene i fenotipi dell'invecchiamento cardiaco siano stati abbastanza ben caratterizzati, i meccanismi molecolari alla base di questo processo sono ancora da chiarire. Con il crescente invecchiamento della popolazione, intervenire sull'invecchiamento cardiaco è una promettente strategia per arginare le problematiche legate alle patologie cardiovascolari.

I glucocorticoidi, ormoni steroidei alla base di numerosi processi fisiologici e i cui derivati sintetici sono di largo impiego clinico, giocano un ruolo chiave nel processo di differenziamento nell'immediato periodo postnatale e rappresentano un ostacolo significativo per la capacità di proliferazione e rigenerazione dei cardiomiociti. L'obiettivo di questo progetto sarà quello di esplorare il ruolo intrinseco del recettore dei glucocorticoidi GR nei cardiomiociti in relazione all'invecchiamento cardiaco, con lo scopo finale di sviluppare strategie molecolari per rallentare o prevenire questi processi e aumentare l'aspettativa di vita.

Nel dettaglio si propone di analizzare il ruolo intrinseco del recettore dei glucocorticoidi nei cardiomiociti durante l'invecchiamento accelerato causato dai farmaci chemioterapici, in particolare le antracicline. Purtroppo, un effetto collaterale comune della chemioterapia e delle terapie mirate è la cardiotoxicità, che incide fortemente sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza complessiva, indipendentemente dalla prognosi oncologica. Questo problema ha recentemente dato vita al campo della "cardio-oncologia". Farmaci antitumorali come le antracicline aumentano lo stress ossidativo nei cardiomiociti e possono indurre alterazioni simili alla senescenza in cellule proliferanti.

(2) materiali e metodi

In questo progetto, utilizzeremo una combinazione di metodologie di biologia molecolare e cellulare, in modelli cellulari in vitro e in modelli animali preclinici in vivo, per esplorare il ruolo intrinseco del recettore dei glucocorticoidi GR nei cardiomiociti in relazione all'invecchiamento cardiaco. A tale scopo i cardiomiociti murini saranno analizzati per i fenotipi di senescenza e rientro nel ciclo cellulare. La morfologia e la funzione cardiaca saranno valutate mediante analisi ecocardiografica, attraverso la quale saranno rilevati parametri funzionali come la frazione di eiezione (EF). Sul tessuto cardiaco dei modelli murini trattati con antracicline e antagonista del GR, saranno condotte analisi istologiche e di immunofluorescenza al fine di individuare variazioni di parametri morfologici e di marker di vitalità, rientro nel ciclo cellulare e senescenza.

(3) Risultati/impatto attesi

Questo studio identificherà meccanismi molecolari responsabili dell'invecchiamento del tessuto cardiaco indotti da antracicline. Ci si aspetta che il recettore di glucocorticoidi (GR) nei cardiomiociti giochi un ruolo; pertanto, una sua modulazione potrebbe facilitare protezione e rigenerazione dei cardiomiociti in seguito a danni, inclusi quelli indotti da farmaci chemioterapici.

(4) attività formativa

Il progetto si propone di indurre una crescita professionale e accademica dell'assegnista. Nel dettaglio saranno organizzati regolari incontri settimanali con il tutor, durante i quali saranno affrontati i problemi sperimentali, analizzati i dati raccolti, interpretati i risultati ottenuti e pianificate le future attività scientifiche da intraprendere.

L'assegnista avrà l'opportunità di partecipare a incontri con collaboratori del progetto offrendo così uno spazio importante per lo scambio di idee ed esperienze con altri esperti del settore. Sarà favorita la partecipazione a seminari di formazione che si concentreranno su ambiti rilevanti per il progetto di ricerca, consentendo di aggiornare e ampliare le competenze dell'assegnista in modo mirato. L'assegnista avrà la possibilità di presentare i risultati della ricerca in congressi nazionali e/o internazionali, tramite abstract, poster e/o presentazioni orali per condividere le scoperte del progetto con la comunità scientifica.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Infine, l'assegnista sarà coinvolto attivamente nella stesura di pubblicazioni scientifiche, contribuendo così alla diffusione e alla valorizzazione dei dati prodotti attraverso il lavoro di ricerca.

(5) attività di ricerca dell'assegnista

L'assegnista svolgerà procedure di isolamento, coltura e trattamento di cardiomiociti primari ed analisi di processi di senescenza, differenziamento, sopravvivenza e proliferazione cellulare tramite svariate tecniche di biologia molecolare. Inoltre, l'assegnista svolgerà specifici trattamenti in vivo e valuterà le modifiche funzionali e molecolari indotte da tali trattamenti nel tessuto cardiaco. Le specifiche attività di ricerca dell'assegnista sono documentate nella sezione successiva.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNIISTA

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

Punti

Competenze richieste

È richiesta esperienza nell'allestimento di colture primarie di cardiomiociti e nel condurre analisi della proliferazione cellulare, time-lapse imaging e manipolazione di modelli murini. È inoltre necessaria una familiarità con la letteratura riguardante l'invecchiamento e rigenerazione del tessuto cardiaco.

Scansione temporale della formazione

L'assegnista consoliderà la conoscenza della letteratura nel campo dello sviluppo, invecchiamento e rigenerazione del tessuto cardiaco. Dopo aver interagito periodicamente con il supervisore e gli altri membri del gruppo, all'assegnista sarà chiesto di partecipare a conferenze nazionali e/o internazionali per condividere i risultati ottenuti e confrontarsi con altri ricercatori. Infine, all'assegnista sarà richiesto di contribuire nel redigere articoli scientifici per presentare i risultati ottenuti.

Scansione temporale dell'attività

L'assegnista eseguirà inizialmente analisi in vitro a seguito di trattamento con antracicline (es: doxorubicina), valutando alcuni marker di senescenza cellulare mediante analisi dell'attività della β -galattosidasi, della risposta al danno del DNA (DDR) e dell'apoptosi. Saranno inoltre condotte analisi di rientro nel ciclo cellulare mediante specifici markers (es: ki67 per rientro nel ciclo cellulare). Al fine di distinguere i cardiomiociti da altre componenti cellulari cardiache saranno utilizzate co-marcature con marker appositi (proteine sarcomeriche Troponina T e Troponina I). In seguito, l'assegnista eseguirà delle analisi in vivo, mediante trattamento di modelli murini con antracicline, dove valuterà l'impatto funzionale della delezione cardiomiocitaria del recettore dei glucocorticoidi e/o l'antagonizzazione farmacologica transiente del recettore mediante antagonista farmacologico attraverso analisi ecocardiografiche (es: frazione di eiezione). Infine, l'assegnista condurrà indagini istologiche (es: ematossilina eosina, Picrosirius red) e molecolari (es: marker di senescenza) sul tessuto cardiaco derivato dai modelli murini sopraccitati.

L'assegnista, dopo essersi confrontato periodicamente con il supervisore e con gli altri membri del gruppo, sarà invitato a partecipare a conferenze nazionali e internazionali, per la condivisione dei risultati raggiunti e il confronto con altri ricercatori.

Obiettivi primari e secondari

Obiettivo primario dello studio sarà la valutazione del ruolo intrinseco di GR nei cardiomiociti nel processo di invecchiamento indotto da antracicline. Obiettivo secondario dello studio sarà la valutazione della modulazione farmacologica del recettore dei glucocorticoidi per facilitare ringiovanimento dei cardiomiociti in seguito a danni indotti da farmaci chemioterapici.

Scheda attività assistenziale (se prevista)



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore settimanali)
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.