

Announcement

Research fellowship

Reference: Fellow_BI/FCT_Proj2021/i3S/04011701/2024

i3S – Institute for Research and Innovation in Health (hereinafter i3S) is opening a call to award a grant for the development of R&D activities by Master’s enrolled in non-academic degree courses integrated into the educational project of a higher education institution, within the project “Molecular principles underlying T cell development and tolerance induction in the thymus: Defining the role of RNA binding proteins in thymic epithelial cell lineage specification and function in vivo”, ref. PTDC/MED-IMU/1416/2020, financed by national funds through FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P./MCTES, PIDDAC.

Host Institution: i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal.

Scientific Area: Immunology.

Project Title: “Molecular principles underlying T cell development and tolerance induction in the thymus: Defining the role of RNA binding proteins in thymic epithelial cell lineage specification and function in vivo”.

Workplan: T cells are key effectors in immune clearance of pathogens and cancer cells, but they can also react to our own tissues (autoimmunity) or turn into cancer cells (leukaemia). As the dedicated organ for the generation of T cells, the thymus has a chief role in the choreography of immune responses. Given the present interest in T cell-driven immunotherapy, there is a growing need to understand how to harness T cell development in order to intervene medically in disorders associated with defective T cell responses. Our proposal is focused on studying the molecular principles that underpin thymic function. Within the thymus, thymic epithelial cells (TECs) provide inductive stromal microenvironments that support the selection of functionally diverse T cells reactive to foreign threats while tolerant to the body’s own components. TECs are divided into two main distinct lineages, cortical (cTEC) and medullary (mTECs). While cTECs mediate T-cell lineage commitment and positive selection, mTECs contribute to the elimination of autoreactive T cells and the differentiation of regulatory T cells(1). Despite their anatomic and functional segregation, cTECs and mTECs differentiate from common bipotent TEC progenitors (TEPs). Hence, genetic mutations that perturb the differentiation or function of TECs cause diverse pathologies from immunodeficiency to autoimmunity, which makes the study of these cells crucial to understand immune response and tolerance. Over the last years, our research has steered the field of TEC differentiation. We identified TEPs expressing cortical-associated traits that give rise to cTECs and mTECs(2-5). These findings, confirmed by others(6, 7), led to a refined model of TEC development whereby TEPs transverse through the cTEC lineage prior to the commitment to the mTEC fate(8). More recently, we defined a new regulatory role for p53 in mTEC biology and tolerance induction(9, 10). Despite the central role of TECs in directing the fundamentals of T cell immunity, we lack critical details on the molecular determinants that balance the self-renewal of TEPs and their specification into mature c/mTEC in vivo. Here, we outline research approaches that can potentially close those gaps.

Compelling evidence indicates that post-transcriptional regulation of gene expression is important for stem-cell self-renewal, cell lineage specification and differentiation. Apart from the recognized role of microRNAs in this process, RNA-binding proteins (RBPs) emerge as chief actors in controlling mRNA bioavailability and translation of master regulatory genes(11). Directed by transcriptomic analysis and solid preliminary results, we propose to study the role of RBP belonging to the Zinc Finger Protein (ZFP36) family in the lineage and functional diversification of TEC. The ZFP36, also called Tristetraprolin (TTP), comprises three members (ZFP36/TTP, ZFP36L1, ZFP36L2) in man and most other mammals(12, 13). These RBPs bind with high affinity AU-rich elements (AREs) in target mRNAs, leading to the degradation of transcripts and inhibition of gene expression. Interestingly, ZFP36 family members share highly homologous RNA-binding domains, which raise the notion that they might have overlapping functions. Yet, their specific role and context in vivo have not been fully established(12). We reason that ZFP36 family members co-

regulate the coordinated expression of sets of transcripts (RNA regulons) with a chief function in TEP self-renewal and c/mTEC differentiation. Apart from uncovering their direct role in TEC biology, the study of ZFP36 RBPs serves as a molecular hub to identify new higher-order genetic modules of critical importance for TEC differentiation.

We propose a holistic approach that extends beyond the state-of-the-art, proceeding from the study of molecular processes taking place at the cellular level to the analysis of in vivo mouse models. Our research plan to study how ZFP36 RBPs control TEC homeostasis and thymopoiesis has been designed based on our preliminary data and expertise. Through the characterization (flow cytometry, immunofluorescence and thymic organotypic cultures) of novel single and compound conditional KO (cKO), we will define the individual and cooperative role of ZFP36 RBPs in TEC differentiation and thymic function. Using complementary genome-wide analyses (RNA-seq, CLIP-seq), we will unravel the identity of clusters of RNA molecules that interact with ZFP36 RBPs and are of purported relevance to thymic function, producing the most reliable targets and mechanistic hypothesis. Lastly, we will assess the physiological role of the newly identified ZFP36 RBP-regulated determinants in TEC differentiation and thymopoiesis. Our proposal has the potential to provide chief information of fundamental and clinical importance to understand how T cell-mediated immunity and regulatory T cell-mediated tolerance are established in vivo, and therefore, represents a major advance in Health Sciences.

Admission Requirements:

Mandatory:

- BSc degree and in MSc degree in Biochemistry, Biology, Biomedical Sciences, or related fields, with an integrated master's average or a combined bachelor's and master's average exceeding 16. Presentation of diplomas is mandatory during the application for certification of the provided information;
- Master's thesis in the field of Immunology or related areas;
- Certificate or diploma from flow cytometry training;
- Candidates must also be enrolled in a non-academic degree course integrated into the educational project of a higher education institution, at the time of the start of the contract.

Preferential:

- Experience in molecular biology (DNA, RNA), fluorescence microscopy, and cell culture (2D, 3D, and organoids).
- Participation as a fellow in research projects (clearly indicate in the CV the references of the fellowships, project title, and name of the funding entity).

Legislation and other applicable regulations: Research Fellowship Holder Statute enacted by Law no. 40/2004 of August 18th, as amended; FCT Research Grants Regulation, approved by way of Regulation nr. 950/2019, published in the II Series of DR of December 16th, 2019; i3S Research Grants Regulation.

Place: The research activities will be hosted at i3S, under the scientific coordination of Doctor Nuno Miguel de Oliveira Lages Alves.

Length time: The duration of the fellowship is 9 months, and the expected starting date is March 1st, 2024, upon availability of the financed funds.

Monthly maintenance stipend: €1.199,64, according to the values table of FCT, at Portugal (https://www.fct.pt/wp-content/uploads/2023/02/Tabela-de-Valores-SMM_2023.pdf). The payments will be made by bank transference. Research grants may also include other components, as the voluntary social insurance, under the terms of the Research Fellowship Holder Statute, article 10.

Evaluation Criteria:

The selection process will be carried out through a curriculum assessment (80%), taking into consideration the previous experience outlined in the Admission Requirements, and a motivational letter (20%). An evaluation will be conducted on a scale from 1 to 100, followed by ranking the candidates based on the scores obtained in the defined criteria above.

To seek clarification and additional information about the presented curriculum elements, candidates with classification above or equal 80% will be called for an interview. In this case, for candidates advancing to the interview phase, the first assessment component will carry a weight of 80% (detailed CV 70% and Motivational Letter 10%), and the interview will have a weight of 20%.

Evaluation Panel: President – Nuno Alves; Other members: Pedro Ferreirinha and Pedro Rodrigues.

Information and Publicity of Funding Granted: The results of the evaluation will be notified by email to all candidates. After notification, candidates have 10 working days to comment and, within that period, a complaint may be submitted by email to rh@i3s.up.pt.

Applications: The call will be open between January 4th to January 17th, 2024.

The applications must be submitted electronically at:

<https://dozer.i3s.up.pt/applicationmanagement/#/addapplications/54bf326f72aca572d4afa9f9bde1bce>

The required documents for the application are: Certificate of Qualifications, detailed Curriculum Vitae (maximum of 3 pages), letter of motivation (maximum of 2 pages), proof of enrolment in a course that does not confer an academic degree (proof of enrollment or a honor statement of capacity to enroll in the aforementioned course until the grant is contracted), and other documents, considered as relevant by the candidate.

Documents to be provided at the time of contracting: in addition to those mentioned in the previous point, it is necessary to present proof of enrollment in non-academic degree course integrated into the educational project of a higher education institution.

ANNEX I: Draft of the scholarship contract

ANNEXII and III: Report to be made by the supervisor and the grant holder

Anexo I

MINUTA CONTRATO DE BOLSA

Entre,

PRIMEIRO: A/O _____ (*designação da entidade*), com sede em _____ (*morada da sede da entidade*), com o nº. de contribuinte fiscal _____, representada neste ato por _____ (*nome do representante da entidade*), na qualidade de _____ (*Diretor/Presidente*) da entidade contratante/financiadora, adiante designada(o) por “Primeiro Outorgante”, e

e,

SEGUNDO: _____ (*nome do bolseiro*), portador do BI/cartão de cidadão/passaporte nº. _____ (*nº BI/nº cartão de cidadão/nº passaporte*) e do nº. de contribuinte _____ (*nº de contribuinte*), residente em _____ (*morada do bolseiro*), adiante designado por “Segundo Outorgante”.

considerando que,

Encontram-se cumpridos os requisitos de candidatura previstos para a concessão da bolsa no âmbito do concurso _____ (*identificação do concurso / referência do aviso de abertura do concurso*), o processo de avaliação dos candidatos e divulgação dos resultados foi concluído e a documentação exigível foi rececionada.

é celebrado de boa-fé, e reciprocamente aceite, o presente contrato de bolsa, ao abrigo do Estatuto do Bolseiro de Investigação, que se rege pelas seguintes cláusulas:

CLÁUSULA PRIMEIRA

O Primeiro Outorgante compromete-se a conceder ao Segundo Outorgante uma bolsa _____ (*tipo de bolsa e referência do aviso de abertura do concurso*), no âmbito do projeto _____ (*tipologia do projeto*) / unidade de I&D com a referência _____ (*referência do projeto ou unidade*) e com o título _____ (*título*), fontes de financiamento, com início em _____ (*data de início da bolsa*), pelo período de ____ meses.

CLÁUSULA SEGUNDA

É subsidiariamente aplicável o Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT, do qual o Segundo Outorgante declara ter conhecimento.

CLÁUSULA TERCEIRA

O Segundo Outorgante obriga-se a realizar o plano de trabalhos anexo, de cujo conteúdo declara ter tomado conhecimento integral e aceitá-lo sem reservas, a partir da data de início acima referida e em regime de dedicação exclusiva, nos termos do artigo 5º do Estatuto do Bolseiro de Investigação.

CLÁUSULA QUARTA

O Segundo Outorgante realizará os trabalhos no(a) _____ (*nome da Instituição de acolhimento de acordo com a definição da alínea g) do Artigo 3.º do Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*) que funciona como instituição de acolhimento, tendo como orientador científico _____ (*nome do orientador e instituição de afiliação*).

CLÁUSULA QUINTA

1. O valor do subsídio de manutenção mensal atribuído é de _____ (€...,00).
2. O Segundo Outorgante beneficia também de um seguro de acidentes pessoais durante o período de concessão da bolsa, de cujas condições declara ter tomado conhecimento e aceitar sem reservas.
3. Acrescem, ainda, as seguintes componentes de bolsa _____ (*especificar as componentes aplicáveis nos termos em que figuram no Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*).

CLÁUSULA SEXTA

O Primeiro Outorgante poderá cancelar a bolsa e o Segundo Outorgante ser obrigado a restituir a totalidade ou parte das importâncias que tiver recebido nos casos a seguir indicados:

- a) Incumprimento grave e reiterado dos deveres do Segundo Outorgante constantes do Estatuto do Bolseiro de Investigação e do *Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*, por causa que lhe seja imputável;
- b) Avaliação negativa do desempenho do Segundo Outorgante realizada pelo orientador ou pela entidade de acolhimento nos termos previstos no *Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*;
- c) Prestação de falsas declarações pelo Segundo Outorgante sobre matérias relevantes para a concessão e renovação da bolsa ou para a apreciação do seu desenvolvimento.

CLÁUSULA SÉTIMA

Sem prejuízo do disposto na cláusula anterior, este contrato cessa automaticamente:

- a) Com a conclusão do plano de atividades;
- b) *Términus* do prazo pelo qual a bolsa é atribuída;
- c) Incumprimento reiterado por umas das partes;
- d) Revogação por mútuo acordo;
- e) Constituição de relação jurídico-laboral com a entidade de acolhimento.

CLÁUSULA OITAVA

1. Os direitos e deveres das partes são os que resultam do preceituado no Estatuto do Bolseiro de Investigação.
2. O Bolseiro declara ter tomado conhecimento do Estatuto do Bolseiro de Investigação e do(s) Regulamento(s) aplicável(eis) e compromete-se a observar as suas disposições.

CLÁUSULA NONA

Convenciona-se, por acordo entre as partes, que em caso de necessidade e para dirimir todas as questões emergentes do presente contrato será competente o Tribunal da Comarca de _____ (nome da Comarca), com expressa renúncia a qualquer outro.

CLÁUSULA DECIMA

Qualquer alteração a introduzir no contrato no decurso da sua execução será objeto de acordo prévio sob forma escrita.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA

1. O presente contrato produz os seus efeitos na data da sua assinatura por ambos os outorgantes.
2. A concessão da bolsa atribuída nos termos previstos na CLÁUSULA PRIMEIRA do presente contrato pode ser renovada por períodos adicionais de (...) meses, até ao máximo de (...) meses, nos termos previstos no artigo 15.º do Regulamento de Bolsas da FCT.
3. **[SOMENTE PARA A TIPOLOGIA DE BOLSAS DE INVESTIGAÇÃO, caso contrário retirar]:** A outorga do grau académico (ou diploma) na vigência do presente contrato não prejudica a produção de efeitos do mesmo, podendo a concessão da bolsa referida no número anterior ser posteriormente renovada, desde que destinada à realização de atividades indispensáveis para a conclusão do projeto (...).
4. A definição concreta das atividades referidas no número anterior compete ao Primeiro Outorgante, ouvido o Segundo Outorgante e o Orientador Científico, devendo as mesmas constar de acordo a celebrar, conforme previsto na cláusula anterior.

_____, ____ de _____ de _____

O Primeiro Outorgante

O Segundo Outorgante

(Assinatura e carimbo da Entidade)

(Assinatura do bolsheiro ou do seu procurador)



Com financiamento 100% OE:



Ou com co-financiamento FEDER:



(Logotipo do
Programa
Operacional)



ANNEXII

Modelo de relatório final a elaborar pelo bolseiro (art.º 12º al. f) do Estatuto do Bolseiro de Investigação)

RELATÓRIO DE ATIVIDADES FINAL

..... (nome completo do bolseiro), vem apresentar o Relatório Final referente à Bolsa de.....(identificação do tipo de Bolsa), no âmbito de (definição da área da bolsa/projeto), tendo sido coordenada por Prof. Doutor.....

(Neste documento deverão ser focados os aspetos a seguir discriminados)

Apresentação do objeto da Bolsa e dos respetivos objetivos

(a preencher pelo Bolseiro)

Identificação cronológica dos trabalhos desenvolvidos no âmbito da supra-referenciada Bolsa

(a preencher pelo Bolseiro)

Apresentação dos resultados alcançados

(a preencher pelo Bolseiro)

Auto-avaliação do Bolseiro

(a preencher pelo Bolseiro)

Anexos a apresentar em formato eletrónico: Publicações e outros Trabalhos elaborados no âmbito do Contrato de Bolsa, incluindo Trabalho Final, no caso de bolsa concedida para obtenção de grau ou diploma académico.

Porto, __de _____de ____

(Assinatura do Bolseiro)

ANNEXIII

Modelo de relatório final a elaborar pelo orientador científico (art.º 5º-A nº 2 al. d) do Estatuto do Bolseiro de Investigação)

Modelo de relatório final a elaborar pelo orientador científico

(a remeter à Entidade Financiadora)

No âmbito da Bolsa..... (identificação do tipo de Bolsa), na área
de (definição da área da bolsa/projeto),
desenvolvida pelo Bolseiro.....(identificação do
Bolsista) venho, de acordo com o art. 13.º n.º 1 b) da Lei n.º 40/2004, de 18 de agosto, apresentar
a V. Ex.ª o devido Relatório Final de Avaliação.

(Neste documento deverão ser focados os aspetos a seguir discriminados)

Análise crítica do trabalho desenvolvido pelo Bolseiro

(a preencher pelo orientador)

Avaliação final do trabalho desenvolvido

(a preencher pelo orientador e referindo os critérios de avaliação)

Porto, __ de _____ de ____

(Assinatura)