

**Allegato 1**

Bando di concorso per l'attribuzione di 1 assegno per lo svolgimento di attività di ricerca presso l'Università degli Studi di Udine dal tema "Nuove prospettive per il meccanismo mediato da proteolisi dell'amiloidosi dovuta a transtiretina: ruolo delle forze meccaniche" SSD: PHYS-06/A (responsabile scientifica, Alessandra Corazza)

Art. 1

È indetta una selezione per l'attribuzione di 1 assegno presso l'Università degli Studi di Udine per lo svolgimento dell'attività di ricerca individuabile nell'Allegato A che costituisce parte integrante e sostanziale del presente bando.

L'assegno di ricerca è collegato al progetto di ricerca sul quale grava ed è subordinato alla relativa copertura finanziaria.

L'assegno può essere rinnovato con il vincitore in conformità con quanto previsto dall'art. 22 della Legge 30 dicembre 2010, n. 240 (nel testo previgente al D.L. 30 aprile 2022, n. 36, convertito con modificazioni dalla L. 29 giugno 2022, n. 79) e dal Regolamento dell'Università degli Studi di Udine per il conferimento di assegni di ricerca emanato con Decreto rettorale 31 marzo 2021, n. 182, in presenza di valutazione positiva del responsabile scientifico sull'attività svolta dall'assegnista, adeguata motivazione scientifica e relativa copertura finanziaria, nei limiti di quanto stabilito al successivo art. 3, lett. b) e c).

L'assegno di ricerca non attribuisce al vincitore alcun diritto in ordine all'accesso ai ruoli dell'Università.

Eventuali comunicazioni personali ai candidati relative alla presente selezione saranno trasmesse esclusivamente all'indirizzo di posta elettronica indicato in sede di iscrizione alla selezione.

Art. 2

Le attività oggetto dell'assegno di ricerca di cui al presente bando di concorso ed i requisiti di ammissione sono indicati e descritti nell'Allegato A. La mancanza dei requisiti di ammissione al momento della presentazione della domanda comporta l'**esclusione** del candidato dalla selezione.

Il possesso del titolo di dottore di ricerca o titolo equivalente conseguito all'estero o, per i soli settori interessati, del titolo di specializzazione di area medica corredato da un'adeguata produzione scientifica, costituisce requisito preferenziale ai fini dell'attribuzione dell'assegno oggetto della presente selezione, qualora non sia stato previsto quale requisito di ammissione.

La Commissione giudicatrice valuta, ai fini della sola ammissione al concorso, l'idoneità del titolo di studio conseguito all'estero fatta salva la valutazione del titolo di specializzazione di area medica a cui si applica l'art. 38, comma 3.1, del D. Lgs 165/2001 e successive modifiche e integrazioni e la normativa comunitaria in materia.

La Commissione procede alla valutazione del titolo di studio conseguito all'estero in base alla relativa documentazione allegata alla domanda di partecipazione alla selezione e può escludere il candidato qualora la documentazione presentata non fornisca elementi sufficienti per la valutazione.

I candidati sono invitati pertanto ad allegare tutta la documentazione in loro possesso relativa al proprio titolo al fine di fornire alla Commissione elementi sufficienti per la valutazione della propria posizione.



I candidati sono ammessi alla selezione con riserva e la loro esclusione, per difetto dei requisiti prescritti, può essere disposta in qualsiasi momento con motivato provvedimento.

Art. 3

L'assegno di ricerca di cui al presente bando non può essere conferito:

- a) ai dipendenti delle Università e ai soggetti di cui all'art. 22, comma 1, della Legge 30 dicembre 2010, n. 240 (nel testo previgente al D.L. 30 aprile 2022, n. 36, convertito con modificazioni dalla L. 29 giugno 2022, n. 79);
- b) a coloro che hanno già usufruito di assegni di ricerca ex Legge 30 dicembre 2010, n. 240 per il periodo massimo consentito dalla normativa, ad esclusione del periodo in cui l'assegno è stato fruito in coincidenza con il dottorato di ricerca, nel limite massimo della durata legale del relativo corso;
- c) a coloro che hanno già usufruito di assegni di ricerca e di contratti di ricercatore a tempo determinato ex Legge 30 dicembre 2010, n. 240 per complessivi 12 anni anche non continuativi;
- d) a coloro che hanno un grado di parentela o di affinità, fino al quarto grado compreso, con:
 - il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Università degli Studi di Udine;
 - il responsabile scientifico o un professore/ricercatore appartenente al dipartimento o alla struttura d'interesse sede dell'attività dell'assegno di ricerca.

L'assegno di ricerca di cui al presente bando non può essere cumulato:

- a) con borse di studio a qualsiasi titolo conferite, tranne che con quelle concesse da istituzioni nazionali o straniere utili ad integrare, con soggiorni all'estero, l'attività di formazione o di ricerca dell'assegnista;
- b) con altri assegni di ricerca;
- c) con rapporti di lavoro dipendente ancorché in regime di *part time*, fatto salvo quanto previsto dalla normativa per i dipendenti di pubbliche amministrazioni.

La titolarità dell'assegno di cui al presente bando è inoltre incompatibile con la contemporanea frequenza di corsi di laurea, laurea magistrale, dottorato di ricerca con borsa e specializzazione medica, in Italia e all'estero.

Non possono accedere alla selezione coloro i quali abbiano riportato condanne penali che abbiano comportato, quale sanzione accessoria, l'interdizione dai pubblici uffici ovvero l'incapacità di contrarre con la pubblica amministrazione.

Art. 4

I candidati devono presentare, con le modalità descritte nel successivo art. 5, apposita domanda di partecipazione alla selezione, debitamente sottoscritta in modalità autografa o digitale. La domanda priva di sottoscrizione comporterà l'**esclusione** del candidato, tranne nel caso di accesso mediante utilizzo di Sistema Pubblico di Identità Digitale (SPID) nel qual caso la sottoscrizione non sarà necessaria.

La domanda di partecipazione dovrà essere caricata nella sua interezza (vale a dire in ogni sua pagina) **pena esclusione** del candidato alla selezione.

Alla domanda di partecipazione alla selezione, i candidati dovranno allegare **a pena di esclusione**:

1. il *curriculum* scientifico professionale in lingua italiana o inglese o nell'eventuale ulteriore lingua indicata nell'Allegato A, dove siano evidenziate le attitudini del candidato idonee allo svolgimento e alla realizzazione del programma della ricerca;



2. copia del documento di identità o di altro documento di identificazione in corso di validità. I cittadini di Stati non appartenenti all'Unione Europea dovranno obbligatoriamente allegare copia del passaporto o, qualora ne siano in possesso, copia del documento di identità italiano e del permesso di soggiorno in corso di validità;
3. limitatamente ai cittadini di Stati non appartenenti all'Unione Europea soggiornanti o autorizzati a soggiornare in Italia, copia del permesso di soggiorno o dell'autorizzazione a soggiornare in Italia;
4. per i candidati che non possono autocertificare alle condizioni di seguito riportate, la documentazione attestante il possesso del titolo accademico previsto per l'ammissione alla selezione. L'eventuale possesso di un titolo accademico superiore non esonera il candidato dal produrre tale documentazione che, se mancante, comporterà la sua esclusione:
 - **I candidati cittadini italiani o di uno Stato appartenente all'Unione Europea** dovranno presentare una dichiarazione sostitutiva di certificazione e eventualmente di atto notorio relativamente al possesso del titolo accademico previsto per l'ammissione (con indicazione del titolo accademico, istituzione accademica erogante, anno di conseguimento, votazione conseguita) e alle pubblicazioni e altri titoli posseduti, indicando per ciascuno di essi tutti gli elementi identificativi necessari alla valutazione da parte della Commissione. **La domanda di partecipazione vale quale dichiarazione sostitutiva di certificazione del titolo accademico dichiarato.** Qualora l'oggetto della dichiarazione sostitutiva non risulti ben identificato per la natura, la durata, la collocazione temporale e per l'ente interessato, la Commissione esaminatrice non ne terrà conto. L'Amministrazione si riserva la facoltà di procedere ad idonei controlli circa la veridicità del contenuto delle dichiarazioni rese; in caso di falsa dichiarazione sono applicabili le disposizioni previste dall'art. 76 del D.P.R. n. 445/2000 e dagli artt. 483, 485, e 486 del codice penale. L'Università non terrà conto di eventuali certificati allegati da candidati cittadini italiani o di uno Stato appartenente all'Unione Europea.
 - **I cittadini di uno Stato non appartenente all'Unione Europea** dovranno presentare documenti e titoli in lingua italiana o inglese o nell'eventuale ulteriore lingua indicata nell'Allegato A, pena l'esclusione dalla selezione o, a seconda del caso, la loro mancata valutazione.
I documenti e i titoli, originariamente in lingua diversa, devono essere accompagnati da una traduzione, effettuata dal candidato sotto la sua responsabilità, in italiano o in inglese o nell'eventuale ulteriore lingua indicata nell'Allegato A. Con riferimento alla sola tesi, la traduzione può limitarsi ad un *abstract* esteso.
 - **I cittadini di uno Stato non appartenente all'Unione Europea regolarmente soggiornanti in Italia** possono utilizzare le dichiarazioni sostitutive di certificazione solo relativamente a stati, qualità personali o fatti certificabili o attestabili da soggetti pubblici italiani, fatte salve le speciali disposizioni contenute nelle leggi e nei regolamenti concernenti la disciplina dell'immigrazione e la condizione dello straniero.
 - **I cittadini di Stati non appartenenti all'Unione Europea autorizzati a soggiornare in Italia** possono utilizzare le predette dichiarazioni sostitutive nei casi in cui la produzione delle stesse avvenga in applicazione di convenzioni internazionali fra l'Italia ed il Paese di provenienza del dichiarante.

I candidati potranno inoltre allegare alla domanda di partecipazione ai fini valutativi le pubblicazioni e ogni altro titolo ritenuto utile a comprovare la propria qualificazione in relazione al programma di ricerca descritto nell'Allegato A e ad attestare l'eventuale attività di ricerca svolta presso soggetti pubblici e/o privati (con indicazione della decorrenza e durata). Le modalità di presentazione sono analoghe a quelle indicate al punto 4 del precedente paragrafo.

Vengono valutati solo i titoli posseduti dal candidato alla data di presentazione della domanda di selezione e presentati secondo le modalità di cui all'art. 5.



L'eventuale esclusione dalla procedura selettiva per mancanza dei requisiti di ammissibilità, per assenza dei documenti obbligatori, per mancata sottoscrizione della domanda di partecipazione alla selezione o per presentazione della domanda stessa con modalità diverse da quella prevista dal presente bando sarà comunicata agli interessati esclusivamente mediante messaggio di posta elettronica all'indirizzo e-mail indicato nella domanda di partecipazione alla selezione.

Art. 5

Le iscrizioni alla presente selezione inizieranno il 16 gennaio 2025 ore 14:00 (ora italiana) e termineranno il 17 febbraio 2025 ore 14:00 (ora italiana).

La domanda di partecipazione alla selezione deve essere compilata, pena esclusione, utilizzando l'apposita procedura *online*, disponibile all'indirizzo web: <https://pica.cineca.it/>.

Per coloro che non hanno già un'utenza, la procedura prevede una fase di registrazione del candidato, e una fase successiva di compilazione *online* della domanda.

Una volta completata, la domanda deve essere sottoscritta con le modalità (firma autografa, con allegato documento di identità, o firma digitale) descritte nella procedura *online*, a pena di esclusione dalla selezione. La domanda non dovrà essere firmata qualora si acceda alla procedura *online* sopraccitata mediante utilizzo di Sistema Pubblico di Identità Digitale (SPID). In caso di sottoscrizione con modalità autografa, il candidato dovrà caricare la domanda a sistema nella sua interezza. Le informazioni inserite nella domanda di partecipazione hanno valore di dichiarazione sostitutiva di certificazione e di atto di notorietà, ai sensi degli art. 46 e 47 del D.P.R. n. 445/2000.

Alla domanda di partecipazione alla selezione devono essere allegati in formato .pdf i titoli di cui all'art. 4. I singoli file, in formato .pdf, non possono avere dimensione superiore a 30MB.

Non è consentito presentare gli allegati alla domanda sotto forma di *link* a *file* residenti su servizi di "storage/file sharing on-line" o pagine *web*. Non è consentito il riferimento a documenti o pubblicazioni presentati presso questa od altre amministrazioni o a documenti allegati alla domanda di partecipazione ad altra procedura selettiva.

La domanda di partecipazione alla selezione viene inviata automaticamente all'Università degli Studi di Udine con la chiusura definitiva della procedura *online*.

L'Amministrazione universitaria:

- non si assume alcuna responsabilità nel caso sia impossibile leggere la documentazione presentata in formato elettronico a causa di file danneggiati;
- non accetta né prende in considerazione titoli o documenti pervenuti in formato cartaceo o con modalità diversa da quella indicata nel presente articolo.

L'Amministrazione non si assume alcuna responsabilità per il caso di errata indicazione, da parte del candidato, del proprio indirizzo di posta elettronica oppure in caso di mancata o tardiva comunicazione del cambiamento dell'indirizzo di posta elettronica indicato nella domanda, né per eventuali disguidi telematici imputabili a fatto di terzi, a caso fortuito o forza maggiore.



I candidati sono invitati a non attendere gli ultimi giorni prima della data di scadenza per la presentazione della domanda di partecipazione alla selezione. L'Università non si assume alcuna responsabilità per eventuali malfunzionamenti dovuti a problemi tecnici e/o sovraccarico della linea di comunicazione e/o dei sistemi applicativi.

Art. 6

La prova di selezione si svolge secondo le modalità riportate nell'Allegato A.

La prova tenderà ad accertare la preparazione, l'esperienza e l'attitudine alla ricerca dei candidati. Essa consisterà nella valutazione del *curriculum* scientifico professionale, delle pubblicazioni e dei titoli presentati, e del colloquio, ove previsto.

La mancata presentazione del candidato al colloquio sarà considerata come rinuncia alla selezione, qualunque ne sia la causa.

I candidati che intendono avvalersi, in relazione alla propria situazione di *handicap*, dei benefici di cui all'art. 20 della legge n. 104 del 1992 (necessità di ausilio, eventuale utilizzo di tempi aggiuntivi per l'espletamento delle prove d'esame), devono dichiararlo e corredare la domanda con idonea certificazione medica al fine di consentire all'Amministrazione di predisporre per tempo i mezzi e gli strumenti atti a garantire i benefici previsti; la mancata presentazione della certificazione medica esonera l'Amministrazione da ogni incombenza in merito.

Art. 7

La Commissione giudicatrice di concorso è individuata nell'Allegato A al presente bando di cui fa parte integrante.

La Commissione, nella prima seduta, nomina al proprio interno il Presidente ed il Segretario verbalizzante e stabilisce i criteri e le modalità di valutazione dei titoli e del colloquio, ove previsto.

I risultati della valutazione dei titoli devono essere resi noti agli interessati nel corso del colloquio, ove previsto.

La Commissione dispone di un numero complessivo di 100 punti (cento centesimi) attribuibili alla selezione. Al termine dei lavori la Commissione formula la graduatoria generale di merito sulla base del punteggio complessivo riportato da ogni candidato e provvede alla stesura del verbale delle operazioni concorsuali.

L'assegno è attribuibile, nel rispetto della graduatoria, ai candidati che abbiano riportato la votazione minima complessiva di 70/100 (settanta centesimi).

Il giudizio della Commissione è insindacabile nel merito.

La graduatoria sarà resa pubblica esclusivamente mediante pubblicazione all'albo ufficiale dell'Ateneo; l'esito della valutazione non sarà oggetto di comunicazione personale ai candidati.

Decadono dal diritto all'attribuzione dell'assegno di ricerca coloro che non dichiarano di accettarlo e non si presentano presso la struttura sede dell'attività di ricerca per la sottoscrizione del contratto entro i termini comunicati dalla stessa via posta elettronica all'indirizzo e-mail indicato dal candidato nella domanda, salvo ragioni di salute o cause di forza maggiore debitamente documentate e tempestivamente segnalate.



I candidati in possesso di titoli di studio conseguiti all'estero, se vincitori, devono presentare, qualora non già allegati alla domanda di partecipazione alla selezione:

- **Per i titoli di studio rilasciati da un paese aderente alla Convenzione di Lisbona (<https://www.enic-naric.net/>), la seguente documentazione:**
 - Diploma *Supplement* o analoga attestazione in inglese rilasciata dall'Università competente;
 - "Attestato di verifica del titolo estero - CIMEA" rilasciato da CIMEA (Centro di Informazione sulla Mobilità e le Equivalenze Accademiche) tramite il servizio «diplome» all'indirizzo <https://cimea.diplo-me.eu/udine/#/auth/login>
- **Per i titoli di studio rilasciati da un paese non aderente alla Convenzione di Lisbona (<https://www.enic-naric.net/>), una delle seguenti opzioni:**
 - Dichiarazione di valore in loco del titolo posseduto e il certificato relativo al titolo con esami e votazioni. Il certificato in lingua diversa dall'italiano o dall'inglese deve essere accompagnato da traduzione ufficiale in una di tali lingue (certificata dall'autorità diplomatico-consolare competente o asseverata presso un tribunale in Italia);
 - "Attestato di comparabilità e verifica del titolo estero - CIMEA" rilasciato da CIMEA (Centro di Informazione sulla Mobilità e le Equivalenze Accademiche) tramite il servizio «diplome» all'indirizzo <https://cimea.diplo-me.eu/udine/#/auth/login>

Se la documentazione sopraccitata non è disponibile in sede di stipula del contratto, il candidato deve dimostrare di averne fatto richiesta e presentarla non appena possibile; in caso di mancata consegna entro 6 mesi dall'inizio dell'assegno, il candidato decadrà dallo stesso e sarà tenuto alla restituzione delle somme finora percepite a tale titolo.

Art. 8

L'attività di ricerca non può essere iniziata prima della sottoscrizione del contratto che definisce le modalità della collaborazione.

L'attività oggetto dell'assegno di ricerca dovrà presentare le seguenti caratteristiche:

- a) svolgersi nell'ambito del programma di ricerca oggetto dell'assegno e non esserne supporto meramente tecnico;
- b) stretto legame con la realizzazione del programma di ricerca che costituisce l'oggetto del rapporto con il vincitore;
- c) carattere continuativo e comunque temporalmente definito, non meramente occasionale, ed in rapporto di coordinamento rispetto alla complessiva attività dell'Ateneo;
- d) svolgimento in condizione di autonomia, nei soli limiti del programma predisposto dal Responsabile dello stesso, senza orario di lavoro predeterminato.

L'assegnista è tenuto a presentare, con le scadenze previste dal contratto, alla struttura di riferimento, una particolareggiata relazione scritta sull'attività svolta e sui risultati conseguiti, corredata dal parere del responsabile scientifico. L'assegnista dovrà inoltre consegnare relazioni intermedie e *timesheet*, qualora richiesti dalla struttura di riferimento e/o dal responsabile scientifico.



L'assegnista è tenuto alla massima riservatezza circa i dati e le informazioni cui venga a conoscenza nel corso dello svolgimento dell'attività di ricerca. Su richiesta del responsabile scientifico sarà tenuto alla sottoscrizione di apposito accordo di riservatezza.

I diritti di proprietà industriale sui risultati conseguiti dall'assegnista nell'esecuzione dell'attività di ricerca appartengono in via esclusiva all'Università, fermo restando il diritto morale dell'assegnista ad essere riconosciuto autore o inventore.

L'Università si riserva la facoltà di revocare il presente bando di selezione per sopravvenuti motivi di interesse pubblico, qualora venga meno il progetto di ricerca e/o la copertura finanziaria su cui grava l'assegno di ricerca. Nel caso tali cause sopravvengano successivamente alla sottoscrizione del contratto, l'Università potrà recedere senza preavviso dallo stesso.

Art. 9

All'assegno di cui al presente bando, si applicano:

- in materia fiscale le disposizioni di cui all'art. 4 della Legge 13 agosto 1984, n. 476 e successive modificazioni e integrazioni;
- in materia previdenziale, le disposizioni di cui all'art. 2 commi 26 e seguenti della Legge 8 agosto 1995, n. 335 e successive modificazioni e integrazioni;
- in materia di congedo obbligatorio per maternità le disposizioni di cui al Decreto ministeriale 12 luglio 2007;
- in materia di congedo per malattia, le disposizioni di cui all'art. 1 comma 788 della Legge 27 dicembre 2006 n. 296 e successive modificazioni.

Nel periodo di astensione obbligatoria per maternità l'indennità corrisposta dall'INPS ai sensi dell'art. 5 del Decreto ministeriale 12 luglio 2007, è integrata dall'Università fino a concorrenza dell'intero importo dell'assegno di ricerca.

Il pagamento dell'assegno sarà effettuato in rate mensili posticipate.

Art. 10

I dati raccolti nell'ambito della procedura di cui all'art. 5 sono necessari per la corretta gestione della procedura di selezione, per l'eventuale successiva gestione dell'assegno di ricerca e per finalità connesse alla gestione dei servizi erogati dall'Università. L'Università degli Studi di Udine è il Titolare del Trattamento. In ogni momento, l'interessato può richiedere l'accesso, la rettifica nonché, compatibilmente con le finalità istituzionali dell'Ateneo, la cancellazione e la limitazione del trattamento o opporsi al trattamento dei propri dati. Può sempre proporre reclamo al Garante Italiano per la protezione dei dati. L'informativa completa è disponibile sul sito dell'Università degli Studi di Udine nella sezione "privacy" accessibile dalla home page www.uniud.it Link Diretto: <https://www.uniud.it/it/pagine-speciali/guida/privacy>

Art. 11

Per quanto non espressamente citato nel presente bando si fa riferimento alla normativa vigente in materia citata in premessa ed al "Regolamento interno per il conferimento di assegni di ricerca ex Legge 30 dicembre 2010 n. 240" dell'Università degli Studi di Udine emanato con Decreto rettorale 31 marzo 2021, n. 182.



Art. 12

Il funzionario responsabile del procedimento è la dott.ssa Sandra Salvador, Responsabile dell'Area Servizi per la Ricerca dell'Università degli Studi di Udine.

L'ufficio di riferimento presso l'Università degli Studi di Udine è l'Area Servizi per la Ricerca – Ufficio Formazione per la Ricerca, via Mantica n. 31 - 33100 Udine.

Per chiedere informazioni sul bando compilare il seguente modulo disponibile sul sito dell'Università degli Studi di Udine: https://helpdesk.uniud.it/SubmitSR.jsp?type=req&accountId=universityofudine&populateSR_id=42105



Allegato A

Responsabile scientifico della ricerca / Principal investigator:

Nome e cognome / Name and surname: Alessandra Corazza

Qualifica / Position: Professoressa Ordinaria / Full Professor

Dipartimento / Department: Medicina (DMED) / Medicine

Area MUR / Research field: 02 – Scienze fisiche

Settore concorsuale e Settore scientifico disciplinare / Scientific sector: 02/PHYS-06; PHYS-06/A - Fisica per le scienze della vita, l'ambiente e i beni culturali

Titolo dell'assegnato di ricerca / Topic of the research fellowship "assegnato di ricerca":

I bandi sono consultabili dal sito dell'Ateneo, del MUR e di Euraxess / The calls are available on the University, MUR and Euraxess websites

Testo in italiano:

Nuove prospettive per il meccanismo mediato da proteolisi dell'amiloidosi dovuta a transtiretina: ruolo delle forze meccaniche.

Text in English:

New perspectives in proteolysis-mediated mechanism of transthyretin related amyloidosis: the role of mechanic forces.

Obiettivi previsti e risultati attesi del programma di ricerca in cui si colloca l'attività dell'assegnista di ricerca / Foreseen objectives and results of the research programme performed by the research fellow "assegnista di ricerca":

I bandi sono consultabili dal sito dell'Ateneo, del MUR e di Euraxess / The calls are available on the University, MUR and Euraxess websites

Testo in italiano:

L'amiloidosi è la malattia associata all'accumulo tossico di aggregati fibrillari proteici nei tessuti del corpo. Ad oggi, più di 30 proteine che subiscono una conversione da una struttura solubile a una fibra insolubile sono state associate a diverse patologie come il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson. Tuttavia, il meccanismo attraverso il quale queste proteine assumono un ripiegamento della catena polipeptidica anomalo e si aggregano in condizioni fisiologiche è tutt'altro che chiaro, impedendo così la scoperta di trattamenti appropriati e rendendo l'amiloidosi un grave problema di salute pubblica che coinvolge milioni di persone in tutto il mondo.

L'amiloidogenesi della transtiretina (TTR) wild type (WT) è la causa dell'amiloidosi sistemica che colpisce il 25% della popolazione di età superiore agli 80 anni. Inoltre, sono state identificate circa 100 varianti patologiche alcune delle quali sono associate a depositi fibrillari in particolari organi, anche se esiste una grande variabilità tra i pazienti. La maggior parte delle varianti di TTR mostra una stabilità ridotta ed è responsabile dell'insorgenza precoce di amiloidosi tessuto-specifica grave (cardiomiopatia e neuropatia amiloide). La TTR è un omotetramero costituito da un dimeri di dimeri. Ogni protomero è caratterizzato da un ripiegamento a β -sandwich formato da due fogli β a quattro filamenti e un'elica α lunga 7 residui. È noto che, per aggregare, il tetramero della TTR deve dissociarsi in monomeri che poi assumono un ripiegamento anomalo e fibrillano. La delucidazione del meccanismo di conversione amiloidogenica della transtiretina (TTR) è risultata tutt'altro che triviale e finora non è stata rivelata da alcuna caratteristica ovvia della struttura proteica nativa nonostante la cristallografia ad altissima risoluzione della WT e di diverse varianti amiloidogeniche. La maggior parte delle nostre conoscenze sull'amiloidogenesi da TTR deriva dal modello sperimentale di Kelly e colleghi in cui l'aggregazione della TTR in condizioni acide è innescata dalla dissociazione del tetramero e dal ripiegamento errato del monomero. Questo modello è stato fondamentale nello sviluppo del primo approccio farmacologico al trattamento dell'amiloidosi correlata a TTR (ATTR), che consiste nello sviluppo di stabilizzatori cinetici, come il tafamidis, che aumentano la stabilità cinetica del tetramero e prevengono la dissociazione e l'aggregazione. Più recentemente, sulla base di



diverse osservazioni che riportano la presenza di forme troncate di TTR nelle fibrille naturali, è stato proposto un modello più fisiologico di fibrillogenesi della TTR in cui la combinazione di forze biomeccaniche ed enzimi proteolitici specifici destabilizzano il tetramero e generano il frammento 49-127 altamente amiloidogenico. Il cosiddetto "meccanismo mecano-enzimatico" (MEM) della fibrillogenesi è comune alla TTR S52P più aggressiva e instabile così come alla WT e ad altre varianti amiloidogeniche più comuni della TTR.

Nell'ambito del modello di amiloidogenesi mecano-enzimatica proposto per l'ATTR, il nostro obiettivo è quello di chiarire il ruolo delle forze meccaniche nell'evento proteolitico che porta all'aggregazione proteica. Il gruppo di Bellotti ha dimostrato che il taglio proteolitico della WT e della variante V122I si verifica solo in presenza di stress meccanico, suggerendo un effetto cruciale delle forze sulla struttura e/o sulla dinamica della TTR. Vogliamo capire se e come le forze meccaniche possono modulare la dinamica delle proteine favorendo uno spostamento verso stati meno stabili più suscettibili alla scissione proteolitica. È prevista un'indagine molecolare dettagliata basata sulla spettroscopia NMR sull'impatto delle forze di taglio su diverse varianti della TTR presenti in natura al fine di ottenere informazioni con un dettaglio senza precedenti sul diverso comportamento delle varianti di TTR in condizioni di MEM nonostante la loro sostanziale somiglianza strutturale. Per raggiungere questo obiettivo, equipaggeremo lo strumento NMR con un apparato Rheo in grado di applicare forze di taglio al campione all'interno del magnete in modo da poter registrare in queste condizioni spettri NMR. Inoltre, i ligandi della TTR hanno dimostrato di essere in grado di inibire il MEM con diversa efficacia in diverse varianti. Si vuole quindi valutare l'effetto dei ligandi monovalenti sulla proteina in presenza di forze per chiarire se gli stabilizzanti influiscono sulla dinamica della proteina in condizioni di stress meccanico e se questo effetto dipende dalla variante specifica. Il progetto di ricerca può essere suddiviso in 2 obiettivi principali:

- **Obiettivo 1:** stabilire l'effetto delle forze di taglio sulla struttura e sulla dinamica della TTR alla risoluzione del singolo residuo.

Approccio: applicare un intervallo di intensità di forze di taglio sulla TTR marcata con ^2H - ^{15}N (WT, varianti omotetrameriche e tetrameri ibridi) utilizzando l'apparato Rheo-NMR e analizzare a livello di singolo amminoacido la risposta proteica.

- **Obiettivo 2:** indagare se gli stabilizzanti della TTR sono in grado di influenzare la plasticità della proteina sotto forze di taglio riducendo la propensione delle proteine alla scissione proteolitica.

Approccio: utilizzare la stessa metodologia dell'obiettivo 1 sulla TTR (wild type e varianti) stabilizzata da ligandi monovalenti a rapporti molari pari a 1:1 e 1:2.

Text in English:

Amyloidosis is the disease associated with the toxic accumulation of misfolded protein fibrillar aggregates in the body tissues. At present, more than 30 proteins which undergo a conversion from a soluble structure to insoluble fibres have been associated to different pathologies like Alzheimer's and Parkinson's diseases. However, the mechanism through which these proteins misfold and aggregate under physiological conditions is far from being unveiled, preventing the discovery of appropriate treatments and making amyloidosis a major public health issue involving millions of people worldwide.

Transthyretin (TTR) wild-type (WT) amyloidogenesis is the cause of systemic amyloidosis affecting 25% of the population over age 80. Moreover, approximately 100 pathogenic variants have been reported; some are associated with fibrillar deposits in particular organs, even though a great patients variability exists. The majority of TTR variants show a decreased stability and are responsible of the early onset of severe tissue-specific amyloidosis (amyloid cardiomyopathy and neuropathy). TTR is a homotetramer consisting of a dimer of dimers. Each protomer is characterized by a β -sandwich fold formed by two four-stranded β -sheets and a 7-residue long α -helix. It is well known that to aggregate TTR tetramer needs to finally dissociate into monomers which than misfold and fibrillate. Elucidation of the mechanism of amyloidogenic conversion of TTR has been challenging and hitherto has not been revealed by any obvious feature of the native protein structure despite very high-resolution crystallography of the wild-type and several amyloidogenic variants. Most of our knowledge on TTR amyloidogenesis derives from the experimental model by Kelly and colleagues in which acidic-mediated TTR aggregation is primed by tetramer disassembly and monomer misfolding. This model was pivotal in developing the first pharmacological approach to the treatment of TTR related amyloidosis (ATTR), represented by kinetic



stabilizers, such as tafamidis, that increase the kinetic stability of the tetramer and prevent disassembly and aggregation. More recently, based on several observations that truncated forms of TTR are present in natural fibrils, a more physiological model of TTR fibrillogenesis has been established in which the combination of biomechanical forces and specific proteolytic enzymes destabilize the tetramer and generates the highly amyloidogenic 49-127 fragment. The so called “mechano-enzymatic mechanism” (MEM) of fibrillogenesis is common to the most aggressive and unstable S52P TTR as well to the WT and other more common amyloidogenic TTR.

In the frame of the mechano-enzymatic amyloidogenesis model proposed for ATTR, we aim at elucidating the role of mechanical forces in the proteolytic event that leads to protein aggregation. Bellotti's group has demonstrated that the proteolytic cleavage of WT and V122I TTR occurs only in the presence of mechanical stress, suggesting a crucial effect of forces on TTR structure and/or dynamics. We want to understand if and how mechanical forces can modulate protein dynamics promoting a shift towards less stable states more susceptible to proteolytic cleavage. A detailed molecular investigation of the impact of shear forces on different naturally occurring TTR variants based on NMR spectroscopy is envisaged in order to gain unprecedented insights into the different behavior shown by TTR variants under MEM conditions despite their substantial structural similarity. To reach this goal, NMR instrument will be equipped with a Rheo apparatus able to apply shear forces to the sample inside the NMR magnet allowing to record under these conditions NMR spectra. Moreover, TTR stabilizers demonstrated to be able to inhibit MEM with different efficacy in different variants. We want to assess also the effect of monovalent ligands on the protein in presence of shear stress to clarify if stabilizers affect the protein dynamics under mechanical stress conditions and if this effect depends on the specific variant. The research project can be divided into 2 main aims:

- **Aim 1:** establish the effect of shear forces on TTR structure and dynamics at single-residue resolution.
Approach: apply a range of shear forces on ^2H - ^{15}N labelled TTR (wild type, homo-tetrameric variants and hybrid tetramers) employing Rheo-NMR apparatus and analyse at single amino acid level protein response.
- **Aim 2:** investigate if TTR stabilizers are able to affect TTR plasticity under shear forces reducing protein propensity to proteolytic cleavage.
Approach: use the same methodology as in Aim 1 on TTR (wild type and variants) stabilized by monovalent ligands at one and twofold molar ratios.

Struttura dell'Università di Udine presso la quale verrà sviluppata l'attività di ricerca / Department or other structure of the University of Udine where research activities will be carried out:

Dipartimento di medicina (DMED). / Department of medicine.

Importo dell'assegno di ricerca (al lordo oneri carico assegnista) / Total grant gross for the research fellowship:

€ 20.266,72

Durata dell'assegno di ricerca / Duration of the research fellowship “assegno di ricerca”:

12 mesi / months

Finanziamento / Financed by:

La copertura finanziaria graverà sui seguenti fondi:

- fondi dipartimentali - progetto PSR_2016_2018_DISM;
- fondi dipartimentali - progetto PSD_2022_2025_DAME_Interdip_AGEING, budget K, CUP G23C22002450006;
- fondi di ricerca libera della proponente, prof.ssa Alessandra Corazza (Codice U-GOV: RICLIB_CORAZZA).

DIREZIONE RICERCA, BIBLIOTECHE E TERZA MISSIONE (DIRB)

Ufficio Formazione per la Ricerca

Responsabile della Direzione: Sandra Salvador

Responsabile dell'Ufficio: Raffaella Medeot

Responsabile del procedimento: Sandra Salvador

Compilatore: Francesca Mion



HR EXCELLENCE IN RESEARCH





Requisiti di ammissione / Minimum qualifications necessary:

Possesso del titolo di Dottore di ricerca o titolo equivalente conseguito all'estero. / Possession of a Research doctorate or equivalent qualification obtained abroad.

Modalità di presentazione della documentazione oggetto di valutazione / Arrangements for the submission of documents:

La modalità di presentazione della documentazione oggetto di valutazione è specificata all'art. 4 del bando. / The way of presenting the documentation under evaluation is specified in art. 4 of the present notice.

Ai fini valutativi, i candidati potranno presentare le pubblicazioni e ogni altro titolo ritenuto utile a comprovare la propria qualificazione in relazione al programma di ricerca descritto nell'Allegato A, nelle seguenti lingue: / For evaluation purposes, candidates may present publications and any other qualifications deemed useful to demonstrate their qualification in relation to the research program described in Attachment A, in the following languages:

- Italiano / Italian
- Inglese / English

Procedura selettiva / Competition procedure:

Valutazione per titoli e colloquio. / Evaluation of titles and oral exam.

I risultati della valutazione dei titoli saranno resi noti agli interessati nel corso del colloquio. / The evaluation of the qualifications will be disclosed to candidates during the interview.

Calendario del colloquio / Calendar of the oral exam	Modalità / Modality	In presenza / On site
	Data / Date	6 marzo / March 2025
	Ora / Time	14:30 / 2:30 pm (Italian time)
	Luogo / Place	Aula riunioni al 2° piano della sede di Piazzale Kolbe del Dipartimento di Medicina. / Meeting room on the 2nd floor of the Piazzale Kolbe headquarters of the Department of Medicine. Piazzale Kolbe, 4 - Udine

Per sostenere il colloquio i candidati devono esibire un valido documento di riconoscimento. / Candidates must come to the interview with a valid identity document.

Eventuali variazioni saranno rese note esclusivamente mediante pubblicazione all'albo ufficiale on line dell'Ateneo / Any change will be made public solely through publication on the University web site http://web.uniud.it/ateneo/normativa/albo_ufficiale



Commissione giudicatrice / Examining Board:

Nome e Cognome	Qualifica	SSD	Università
Membri Effettivi / Permanent members			
Giovanna Lippe	PO	BIOS-07/A	Università degli Studi di Udine
Gianluca Tell	PO	BIOS-08/A	Università degli Studi di Udine
Marina Comelli	RU	BIOS-07/A	Università degli Studi di Udine
Membro Supplente / Temporary member			
Valentina Rapozzi	PA	BIOS-07/A	Università degli Studi di Udine