

## **ELEUTERI ANNA MARIA**

### **Posizione attuale**

Professore Associato in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Università di Camerino (UNICAM)  
Vice Direttrice della International School of Advanced Studies (dal 2014).  
Coordinatrice del curriculum di dottorato Life and Health Sciences (dal 2014).  
Membro del collegio docenti del curriculum di dottorato Life and Health Sciences (dal 2008).  
Delegata del Rettore per l'implementazione dei principi della Carta Europea per i Ricercatori e Codice di Condotta per il loro Reclutamento (dal 2005).  
Coordinatrice del Presidio Qualità Risorse Umane per la Ricerca (dal 2015)  
Valutatrice esperta per la Commissione Europea di Strategie Risorse Umane per I Ricercatori di Istituzioni di Ricerca (dal 2011).

### **Formazione**

1991 Laurea in Farmacia (con lode), Università di Camerino, Camerino, Italia.  
1993 Scuola Italiana di Scienza delle proteine su "Metodologie per la Separazione ed Analisi di Proteine" Università di Urbino, Italia.  
1994 ricercatore ospite presso il laboratorio del Prof. Marian Orłowski, Dip. Di Farmacologia, Scuola di Medicina - Mount Sinai Hospital New York.

### **Ricerca e carriera accademica**

1995-1996 Postdoc presso il laboratorio del Prof. Orłowski Marian, Dip. Di Farmacologia, Scuola di Medicina - Mount Sinai Hospital New York, usufruendo di una borsa post-dottorato istituita dall'industria farmaceutica Signal Pharmaceutical di San Diego (California).  
1998-2010 Ricercatore in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, SSD BIO/12, presso la Facoltà di Scienze e Tecnologie, UNICAM.  
2004-2008 Membro del Consiglio di Amministrazione di UNICAM  
Dal 2010 Professore associato in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, UNICAM.  
Dal 2013 membro del comitato editoriale (editore associato) della rivista scientifica BMC Biochemistry (Protein and Enzyme Biochemistry).  
2016 Abilitazione scientifica nazionale per professore ordinario in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica - settore scientifico disciplinare BIO/12.  
Membro di Società Italiana di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica,  
Società Internazionale per la ricerca sui radicali liberi,  
Gruppo internazionale di ricerca su polifenoli.

### **Linee principali di ricerca perseguite**

L'attività di ricerca, condotta in collaborazione con centri di ricerca nazionali ed internazionali, si è focalizzata nei seguenti ambiti:

- 1) Identificazione ed isolamento di inibitori della callicreina e di forme multiple di granuline in escreti urinari umani;
- 2) caratterizzazione strutturale e funzionale del complesso della proteasi multicatalitica in differenti organi bovini;
- 3) valutazione degli effetti della ossidazione indotta con mezzi chimici (perossinitrito, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) o fisici (radiazioni) e di antiossidanti sulla struttura e sulla funzionalità di proteasomi isolati di tipo costitutivo (proteasoma 20S purificato da cervello bovino) oppure implicati nella risposta immunitaria (proteasoma 20S, nel caso specifico immunoproteasoma, purificato da timo bovino); gli stessi studi vengono condotti su linee cellulari in coltura;
- 4) Caratterizzazione dei proteasomi espressi in cervelli di animali affetti, e non, da malattie prioniche ed analisi "in vitro" del processamento di proteine prioniche (PrP<sup>C</sup> e PrP<sup>Sc</sup>) da parte di proteasomi isolati con l'obiettivo di chiarire un eventuale ruolo del complesso enzimatico nell'insorgenza di questo tipo di patologie;
- 5) alterazione dei processi proteolitici (sistema ubiquitina-proteasoma e autofagia), includendo i meccanismi coinvolti nel loro cross-talk, ed effetto di aggregati proteici nell'insorgenza di patologie neurodegenerative, usando opportuni modelli cellulari ed animali.

6) modulazione del microbiota intestinale con composti esogeni, per esempio attraverso la somministrazione di probiotici, in grado di influenzare l'asse intestino-cervello ed i processi infiammatori ed effetto nella prevenzione e progressione di malattie neurodegenerative, usando il topo triplo transgenico come modello del morbo di Alzheimer 3xTg-AD;

7) studio degli effetti della somministrazione di lattobacilli ingegnerizzati con plasmide codificante la proteina p62 sull'insorgenza e progressione del Morbo di Alzheimer utilizzando il topo triplo transgenico 3xTg-AD come modello del morbo di Alzheimer;

8) valutazione dell'effetto citotossico e proapoptotico di composti sintetici/semi-sintetici contenenti Rutenio(II) su sistemi cellulari tumorali e normali tramite l'uso di metodi cromatografici, spettrofotometrici/spettrofluorimetrici e basati su biosensori ottici (modulazione enzimatica, protein-binding, DNA-binding).

9) attività modulatorie di polifenoli di origine naturale su enzimi proteolitici (proteasomi 20S e 26S e proteasi a serina) ed enzimi redox coinvolti nella biosintesi del colesterolo ( HMG-CoA reduttasi), al di la della loro funzione antiossidante in cellule e sistemi cell-free;

10) ruolo di agenti antinutraceutici da cereali, inibitori bifunzionali alfa-amilasi/tripsina, sull'insorgenza di disordini infiammatori intestinali ed extra-intestinali basati sul consumo di grano.

Un totale di 78 articoli peer-reviewed su giornali con un ampio impatto scientifico nella categoria Biochemistry and Molecular Biology (94% in Q1) e due capitoli di libri sono i risultati del suo contributo scientifico, il quale ha prodotto un H-index pari a 25 (Scopus) e circa 1500 citazioni.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0461-1346>.

#### Premi

2011 premio FEBS JOURNAL Top Cited Paper Award con l'articolo "Natural polyphenols as proteasome modulators and their role as anti-cancer compounds", THE FEBS JOURNAL (2008), vol. 275, p. 5512-5526, ISSN: 1742-464X.

#### Pubblicazioni recenti

1. Cuccioloni, M., Bonfili, L., Cecarini, V., Nabissi, M., Pettinari, R., Marchetti, F., Petrelli, R., Cappellacci, L., Angeletti, M., Eleuteri, A.M. Exploring the Molecular Mechanisms Underlying the in vitro Anticancer Effects of Multitarget-Directed Hydrazone Ruthenium(II)-Arene Complexes (2020) ChemMedChem, 15 (1), pp. 105-113. DOI: 10.1002/cmdc.201900551
2. Cecarini, V., Cuccioloni, M., Bonfili, L., Ricciutelli, M., Valzano, M., Cappelli, A., Amantini, C., Favia, G., Eleuteri, A.M., Angeletti, M., Ricci, I. Identification of a killer toxin from wickerhamomyces anomalus with  $\beta$ -glucanase activity (2019) Toxins, 11 (10), art. no. 568 DOI: 10.3390/toxins11100568
3. Pettinari, R., Marchetti, F., Di Nicola, C., Pettinari, C., Cuccioloni, M., Bonfili, L., Eleuteri, A.M., Therrien, B., Batchelor, L.K., Dyson, P.J. Novel osmium(ii)-cymene complexes containing curcumin and bisdemethoxycurcumin ligands (2019) Inorganic Chemistry Frontiers, 6 (9), pp. 2448-2457. DOI: 10.1039/c9qi00843h
4. Cappelli, K., Gialletti, R., Tesei, B., Bassotti, G., Fettucciari, K., Capomaccio, S., Bonfili, L., Cuccioloni, M., Eleuteri, A.M., Spaterna, A., Laus, F. Guanylin, uroguanylin and guanylate cyclase-c are expressed in the gastrointestinal tract of horses (2019) Frontiers in Physiology, 10 (SEP), art. no. 1237. DOI: 10.3389/fphys.2019.01237
5. Bonfili, L., Cecarini, V., Gogoi, O., Berardi, S., Scarpona, S., Angeletti, M., Rossi, G., Eleuteri, A.M. Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease (2019) Neurobiology of Aging. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.004
6. Pettinari R, Marchetti F, Di Nicola C, Pettinari C, Galindo A, Petrelli R, Cappellacci L, Cuccioloni M, Bonfili L, Eleuteri AM, Guedes da Silva MFC, Pombeiro AJL. Ligand Design for N, O- or N, N-Pyrazolone-Based Hydrazones Ruthenium(II)-Arene Complexes and Investigation of Their Anticancer Activity. Inorg Chem. 2018 Nov 19;57(22):14123-14133.
7. Biagetti M, Cuccioloni M, Bonfili L, Cecarini V, Sebastiani C, Curcio L, Giammarioli M, De Mia GM, Eleuteri AM, Angeletti M. Chimeric DNA/LNA-based biosensor for the rapid detection of African swine fever virus. Talanta. 2018 Jul 1;184:35-41.

8. Bonfilì L, Cekarini V, Cuccioloni M, Angeletti M, Berardi S, Scarpona S, Rossi G, Eleuteri AM. SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. *Mol Neurobiol.* 2018 Feb 28. doi: 10.1007/s12035-018-0973-4.
9. Amantini C, Farfariello V, Cardinali C, Morelli MB, Marinelli O, Nabissi M, Santoni M, Bonfilì L, Cekarini V, Eleuteri AM, Santoni G. The TRPV1 ion channel regulates thymocyte differentiation by modulating autophagy and proteasome activity. *Oncotarget.* 2017 Oct 11;8(53):90766-90780.
10. Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Bonfilì L, Cekarini V, Giangrossi M, Falconi M, Saitoh SI, Eleuteri AM, Angeletti M. Interfering with the high-affinity interaction between wheat amylase trypsin inhibitor CM3 and toll-like receptor 4: in silico and biosensor-based studies. *Sci Rep.* 2017 Oct 13;7(1):13169.
11. Bonfilì L, Cekarini V, Berardi S, Scarpona S, Suchodolski JS, Nasuti C, Fiorini D, Boarelli MC, Rossi G, Eleuteri AM. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep.* 2017 May 25;7(1):2426.
12. Bonfilì L, Cekarini V, Cuccioloni M, Angeletti M, Flati V, Corsetti G, Pasini E, Dioguardi FS, Eleuteri AM. Essential amino acid mixtures drive cancer cells to apoptosis through proteasome inhibition and autophagy activation. *FEBS J.* 2017 Jun;284(11):1726-1737.
13. Cuccioloni M, Bonfilì L, Mozzicafreddo M, Cekarini V, Scuri S, Cocchioni M, Nabissi M, Santoni G, Eleuteri AM, Angeletti M. Mangiferin blocks proliferation and induces apoptosis of breast cancer cells via suppression of the mevalonate pathway and by proteasome inhibition. *Food Funct.* 2016 12;7(10):4299-4309.
14. Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Ali I, Bonfilì L, Cekarini V, Eleuteri AM, Angeletti M. Interaction between wheat alpha-amylase/trypsin bi-functional inhibitor and mammalian digestive enzymes: Kinetic, equilibrium and structural characterization of binding. *Food Chem.* 2016 Dec 15; 213:571-578.
15. Cekarini V, Bonfilì L, Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Angeletti M, Keller JN, Eleuteri AM. The fine-tuning of proteolytic pathways in Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Sep;73(18):3433-51. Review.
16. Valzano M, Cekarini V, Cappelli A, Capone A, Bozic J, Cuccioloni M, Epis S, Petrelli D, Angeletti M, Eleuteri AM, Favia G, Ricci I. A yeast strain associated to Anopheles mosquitoes produces a toxin able to kill malaria parasites. *Malar J.* 2016 Jan 11;15:21.
17. Amantini C, Morelli MB, Santoni M, Soriani A, Cardinali C, Farfariello V, Eleuteri AM, Bonfilì L, Mozzicafreddo M, Nabissi M, Cascinu S, Santoni G. Sorafenib induces cathepsin B-mediated apoptosis of bladder cancer cells by regulating the Akt/PTEN pathway. The Akt inhibitor, perifosine, enhances the sorafenib-induced cytotoxicity against bladder cancer cells. *Oncoscience.* 2015 Mar 23;2(4):395-409.
18. Cekarini V, Bonfilì L, Cuccioloni M, Keller JN, Bruce-Keller AJ, Eleuteri AM. Effects of Ghrelin on the Proteolytic Pathways of Alzheimer's Disease Neuronal Cells. *Mol Neurobiol.* 2016 Jul;53(5):3168-3178.
19. Mozzicafreddo M, Cuccioloni M, Bonfilì L, Cekarini V, Palermo FA, Cocci P, Mosconi G, Capone A, Ricci I, Eleuteri AM, Angeletti M. Environmental pollutants directly affect the liver X receptor alpha activity: Kinetic and thermodynamic of binding. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Aug;152:1-7.
20. Pettinari R, Pettinari C, Marchetti F, Skelton BW, White AH, Bonfilì L, Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Cekarini V, Angeletti M, Nabissi M, Eleuteri AM. Arene-ruthenium(II) acylpyrazolonato complexes: apoptosis-promoting effects on human cancer cells. *J Med Chem.* 2014 Jun 12;57(11):4532-42.
21. Monti MC, Margarucci L, Riccio R, Bonfilì L, Mozzicafreddo M, Eleuteri AM, Casapullo A. Mechanistic insights on petrosaspongiolide M inhibitory effects on immunoproteasome and autophagy. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Apr;1844(4):713-21.
22. Cekarini V, Bonfilì L, Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Rossi G, Keller JN, Angeletti M, Eleuteri AM. Wild type and mutant amyloid precursor proteins influence downstream effects of proteasome and autophagy inhibition. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Feb;1842(2):127-34.

#### **Responsabilità scientifica per progetti di ricerca internazionali e nazionali:**

- 1995-1996      Responsabile di uno studio su inibitori sintetici di proteasomi come potenziali antitumorali affidato dalla ditta farmaceutica Signal Pharmaceuticals di San Diego (California);
- 2005            PRIN 2005: responsabile scientifico del progetto dal titolo " Effetto di composti anti-fibrillogeni sull'espressione e la funzionalità del proteasoma 20S in cellule di neuroblastoma umano e fibroblasti ottenuti da pazienti AD dopo esposizione a fibrille amiloidi";

- 2008 PRIN 2008: responsabile scientifico del progetto dal titolo "Relazione tra proteina amiloide ed i percorsi proteolitici autofagico e proteasomale in modelli cellulari ed animali";
- 2011-2013 responsabile scientifico di Unità Operativa all'interno del progetto dal titolo "Valutazione di prodotti di degradazione di carburanti addizionati con biodiesel" finanziato dalla regione Marche (Misura 3.5 PROGETTI PILOTA DEL PO FEP 2007-2013 - REG. (CE) N.1198/2006, ART.41);
- 2014-2016 responsabile di un progetto di ricerca affidato dalla ditta VSL Pharmaceuticals Inc dal titolo "Exploring the effects of VSL-3 as multi-target adjuvant in the treatment of Alzheimer's Disease";
- dal 2015 responsabile di una ricerca affidata dalla azienda Mendes S.A. dal titolo "Valutazione degli effetti di una miscela composta da SLAB51 e ginseng coreano sulla progressione dell'Alzheimer in un modello di topo transgenico".
- dal 2018 responsabile di una ricerca affidata dalla ditta Ormendes, dal titolo "Valutazione degli effetti di una miscela composta da SLAB51 ed una molecola anti-Cox2 sulla progressione dell'Alzheimer in un modello di topo transgenico".
- dal 2018 co-responsabile del progetto finanziato da ERAB, THE EUROPEAN FOUNDATION FOR ALCOHOL RESEARCH "Effect of beer consumption on microbiota: Can it protect from cognitive decline associated with Alzheimer's Disease or neurological damage?"

**Progetti di ricerca internazionali e nazionali nei quali la prof.ssa Eleuteri è parte di unità operativa:**

- 2016-2018 Fondo Ateneo Ricerca: "Gut TLR4 overstimulation by probiotics administration, associated to an immunomodulatory protocol as potentially safe and effective new pharmacological tool in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease"
- 2014-2016 Fondo Ateneo Ricerca: "Obesity-related nervous system injury: treatment strategies linked to pathophysiology" (01-01-2014 /01-01-2016);
- 2012/14 Fondo Ateneo Ricerca: "At the cross-road of autophagy and cancer: a signalling hub protein p62/SQSTM1 as target for breast cancer immunotherapy";
- 2012 Istituto Zooprofilattico Umbria Marche, Ricerca Corrente 2012 - UO Camerino: "Tecnologie diagnostiche innovative basate su biosensori per la diagnosi rapida di peste suina africana (PSA) in campo";
- 2008 Istituto Zooprofilattico Umbria Marche, Ricerca Corrente 2008 - UO Camerino: "Tecnologie diagnostiche innovative basate su biosensori applicate in campo per la diagnosi rapida di malattie virali";
- 2006 Istituto Zooprofilattico Umbria Marche, Ricerca Corrente 2006 - UO Camerino: "Tecnologie diagnostiche innovative: applicazione di biosensori per la diagnosi rapida di agenti patogeni negli alimenti";
- 2005 Istituto Zooprofilattico Umbria Marche, Ricerca Corrente 2005 - UO Camerino: "Allestimento e validazione di nuove proposte diagnostiche biomolecolari (macroarray e biosensori) per il rilevamento dei principali agenti biologici in zootecnia";
- 2004 Istituto Zooprofilattico Umbria Marche, Ricerca Corrente 2004 - UO Camerino: "Studio e sviluppo di metodiche innovative per il controllo delle produzioni primarie zootecniche";
- 2003 Istituto Zooprofilattico Umbria Marche, Ricerca Corrente 2003 - UO Camerino: "Le nanotecnologie applicate per identificare la presenza di patogeni in matrici biologiche e per individuare formulazioni antigeniche innovative" (IZS UM 02/03);
- 2002 PRIN 2002 membro di unità operativa nel progetto "La vitellogenina come biomarcatore degli effetti degli estrogeni ambientali in Rana esculenta".
- 2001 Istituto Zooprofilattico Umbria Marche, Ricerca Corrente 2001- UO Camerino: "Sviluppo di rapide strategie diagnostiche non-invasive per la scrapie ovina" (IZS UM 01/02).