

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

selezione pubblica per n. 1 posto di Ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'art. 24, comma 3, lettera a) della Legge 240/2010 nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), per il settore concorsuale 05/G1 - Farmacologia, Farmacologia Clinica e Farmacognosia, settore scientifico-disciplinare BIO/14 - Farmacologia, presso il Dipartimento di Scienze della Salute (avviso bando pubblicato sulla G.U. - IV serie speciale - Concorsi ed Esami n. 75 del 20/09/2022) Codice concorso 5086

Electra Athena Salome' Brunialti

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

COGNOME	BRUNIALTI
NOME	ELECTRA, ATHENA, SALOME'
DATA DI NASCITA	26/12/1985

TITOLI**TITOLO DI STUDIO**

(indicare la Laurea conseguita inserendo titolo, Ateneo, data di conseguimento, ecc.)

14/12/2009, Laurea Magistrale in Biotecnologie Industriali appartenente alla classe delle lauree Specialistiche in Biotecnologie Industriali (8/S) D.M. 509/1999, votazione: 110/110 e lode, Ateneo Università Degli Studi di Milano-Bicocca. Titolo della tesi di tipo sperimentale: *Isolamento clonaggio e caratterizzazione di enzimi esterolitici da batteri psicrofili: adattamento al freddo e promiscuità catalitica.*

18/10/2007, Laurea in Biotecnologie appartenente alla classe delle lauree in biotecnologie (1) D.M. 509/1999, votazione: 106/110, Ateneo Università Degli Studi di Milano-Bicocca. Titolo della tesi di tipo sperimentale: *solubilità e attività di lipasi batteriche fuse alla green fluorescent protein.*

TITOLO DI DOTTORE DI RICERCA

(inserire titolo, ente, data di conseguimento, ecc.)

16/02/2021, Dottorato di Ricerca in Scienze Farmacologiche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Milano. Titolo della tesi di tipo sperimentale: *β -Glucocerebrosidase mediates microglial neuroprotective functions: a possible link between Parkinson's and Gauchers's diseases.*

CONTRATTI DI RICERCA, ASSEGNI DI RICERCA O EQUIVALENTI

(per ciascun contratto stipulato, inserire università/ente, data di inizio e fine, ecc.)

- 01/12/2021 – presente. Assegnista di ricerca**, assegno di ricerca ex art. 22 Legge 240/2010. Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute. Milano, Italia.
- 01/08/2021 – 30/11/2021. Supporto alla ricerca**. Collaborazione coordinata e continuativa. Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute. Milano, Italia.
- 01/05/2021 – 31/07/2021. Volontario frequentatore di tipo A**. Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute. Milano, Italia.
- 01/01/2021 – 30/04/2021. Supporto alla ricerca**. Collaborazione coordinata e continuativa. Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche. Milano, Italia.
- 31/08/2020 – 31/12/2020. EMBO short-term fellowship**. EMBO fellowship. University of Zurich. Institute of Molecular Life Sciences. Zurigo, Svizzera.
- 01/10/2017 – 31/12/2020. Dottorato di ricerca**. Titolare borsa di Studio Dottorato di Ricerca. Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari. Milano, Italia.
- 01/05/2017 – 30/09/2017. Assegnista di ricerca**. Assegno di ricerca ex art. 22 Legge 240/2010. Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia. Milano, Italia.
- 16/10/2013 – 30/04/2017. Tecnico di sviluppo e produzione**. Adienne Pharma & Biotech SrlSU. Caponago, Italia.
- 01/09/2011 – 15/10/2013. Tecnico polivalente di Ricerca e 01/09/2010 – 31/08/2011. Collaborazione alla ricerca**. TOP (Transgenic Operative Products) srl. Lodi, Italia.
- 01/01/2010 – 31/08/2010. Volontario frequentatore, 09/2008 – 12/2009 e 11/2006 – 07/2007. Tirocinante**. Università degli Studi di Milano-Bicocca, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze. Milano, Italia.

ATTIVITÀ DIDATTICA A LIVELLO UNIVERSITARIO IN ITALIA O ALL'ESTERO

(inserire anno accademico (a.a), ateneo, corso laurea, numero ore, ecc.)

LEZIONI:

- a.a 2021/2022, 2020/2021 e 2019/2020**, Università degli Studi di Milano, Laurea in Infermieristica, facoltà di Medicina e Chirurgia. Corso di Medicina e Farmacologia. Docente Prof. P. Ciana. 8 ore/anno. Argomento: *"Farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e periferico: farmacologia nel trattamento del dolore, farmaci ansiolitici, ipnotici, neurolettici e per il trattamento delle malattie neurodegenerative", "Chemioterapia antimicrobica"*.
- a.a. 2021/2022**, Università degli Studi di Milano, Laurea in Infermieristica, Facoltà di Medicina e Chirurgia. Corso di Medicina e Farmacologia. Docente A. M. Villa. 2 ore. Argomento: *"I farmaci biologici"*.
- a.a. 2021/2022**, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Scuola di Dottorato di Neuroscienze. Docente Prof.ssa M. Foti. 2 ore. Titolo *"Experimental models for studying microglia and neuroinflammation"*. Tutor Prof.ssa E. Vegeto.
- a.a. 2020/2021**, Università degli Studi di Milano, corso di Dottorato in Scienze Farmacologiche Biomolecolari, Sperimentali e Cliniche, corso *"Cellular models in neurodegenerative diseases"*. Docente

Prof.ssa M. Galbiati. 2 ore. Argomento: *"Focus on microglia: biological and experimental aspects to study microglia in CNS diseases"*. Tutor Prof.ssa E. Vegeto.

a.a. 2018/2019, Università degli Studi di Milano, Laurea in Podologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia. Corso di Scienze Farmacologiche. Docente Prof. P. Ciana. 2 ore. Argomento: *"Farmacologia nel trattamento del dolore"*.

TUTORATO:

a.a. 2018/2019 e 2017/2018, Università degli Studi di Milano, Facoltà di Scienze del Farmaco, corso di Laurea in Biotecnologie del Farmaco, Insegnamento di Biotecnologie Farmacologiche Avanzate, Laboratorio Biotecnologie Farmacologiche. Docente Prof.ssa A. C. Maggi. 32 ore totali. Bando ID 508 e ID 333.

CORRELATORE E TUTOR, tesi di Laurea sperimentale Magistrale presso l'Università degli Studi di Milano:

in corso, A. A. Mohamed, *Master's Course in Pharmaceutical Biotechnology*;

a.a. 2020-2021, F. Bertani, corso di Laurea in Biotecnologie del Farmaco. *"Sviluppo di un sistema reporter per l'imaging della biogenesi lisosomiale e dei processi autofagici in vitro e in vivo"*;

a.a. 2019-2020, G. Amadeo, corso di Laurea in Farmacia. *"Studio sul coinvolgimento del metabolismo energetico nella modulazione della funzione neuroprotettiva della microglia"*;

a.a. 2019-2020, F. Nava, corso di Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche. *"Identificazione e caratterizzazione di aptameri in grado di legare ACE2 e schermare l'interazione con la proteina spike di SARS-CoV-2"*;

a.a. 2019-2021, M. Chierigato, corso di Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche. *"Rilevanza del metabolismo energetico nella regolazione delle funzioni neuroprotettive gliali"*;

a.a. 2019-2021, M. Mekhaeil, corso di Laurea in Biotecnologie del Farmaco. *"Caratterizzazione di un nuovo meccanismo di comunicazione cellulare tra microglia e neuroni implicato nella patogenesi del morbo di Parkinson"*;

a.a. 2018-2019, I. Colombo, corso di Laurea in Farmacia. *"Studio del ruolo dell'enzima β -glucocerebrosidasi nella comunicazione microglia-neurone: evidenze di un nuovo meccanismo di neuroprotezione"*;

a.a. 2018-2019, N. B. Hassanlouei; *Master's Course in Molecular Biology of the Cell*. Titolo della tesi *"Characterization and validation TFEB reporter system to study TFEB modulation in Parkinson models"*;

a.a. 2017-2018, A. Ratti; corso di Laurea in Farmacia. Titolo della tesi *"Studio degli effetti dell'inibizione della β -glucocerebrosidasi sull'attivazione microgliale attraverso sistemi reporter e analisi morfodinamica dell'immagine cellulare"*;

a.a. 2016-2017, A. Brivio; corso di Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche. Titolo della tesi *"Sviluppo, creazione e validazione di un biosensore reporter per lo screening di farmaci modulatori del fattore di trascrizione EB, il principale regolatore dei segnali lisosomiali"*.

DOCUMENTATA ATTIVITÀ DI RICERCA PRESSO QUALIFICATI ISTITUTI ITALIANI O STRANIERI;
(inserire anno accademico, ente, corso, periodo, ecc.)

RIASSUNTO DELL'ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E RICERCA

Sin dall'inizio della mia attività sono stata interessata alle biotecnologie e al loro risvolto pratico; la possibilità di generare sistemi multimodali per studiare a livello molecolare pathway patologici al fine di tradurre le conoscenze in trattamenti farmacologici concreti. Nel corso delle mie ricerche ho generato innovativi strumenti farmacologici, nuovi concetti sui meccanismi molecolari coinvolti nella neurodegenerazione, identificato molecole potenzialmente terapeutiche ed ottimizzato metodiche di produzione di farmaci biologici.

La ricerca realizzata durante la tesi magistrale presso l'Università di Milano-Bicocca ha permesso di comprendere le caratteristiche di adattabilità al freddo di un enzima eterolitico da *Sporosarcina psychrophila* ([13] nell'elenco delle pubblicazioni) e di porre le basi delle competenze tecnico-scientifiche sfruttate nel successivo periodo come ricercatrice presso TOP Srl, uno spin-off Universitario co-fondato dai Professori A. Maggi e P. Ciana. Durante tale periodo ho sviluppato diversi sistemi reporter, che sfruttando le tecnologie di *imaging* e dei geni reporter hanno permesso di comprendere i meccanismi di regolazione della trascrizione genica e l'azione farmacologia di molecole terapeutiche [11, 12]. I sistemi reporter generati si sono mostrati validi aiuti per la ricerca scientifica e sono attualmente in uso da me e altri gruppi di ricerca nazionali ed internazionali [3, 7, 8, 10]. In seguito, presso Adienne Pharma & Biotech SrlSU la mia ricerca si è focalizzata ad identificare metodologie di produzione di farmaci biotecnologici che rispettassero i criteri GMP, una fase del mio sviluppo professionale che mi ha permesso di comprendere le criticità che sono associate con la riproduzione dei farmaci biologici e di integrare la progettazione di una ricerca con un approccio critico che tenesse conto delle necessità dell'industria farmaceutica. Dal 2017 ad oggi, ho sfruttato le tecnologie reporter sviluppate al fine di delineare nuove strategie terapeutiche per patologie complesse quali neurodegenerazione, COVID-19 e cancro. Presso l'Università degli Studi di Milano, mi sono principalmente incentrata ad identificare i meccanismi molecolari che sottendono alla neurodegenerazione associata alle mutazioni del gene GBA. I risultati ottenuti hanno permesso di individuare un nuovo meccanismo neuroprotettivo microglia-mediato le quali alterazioni parrebbero concorrere alla neurodegenerazione associata al morbo di Parkinson; nozioni riportate nella mia tesi di Dottorato in Scienze Farmacologiche Sperimentali e Cliniche e in diverse pubblicazioni scientifiche [4, 9, 15]. Nel 2020, ho vinto una EMBO Short-Term Fellowships che mi ha permesso di esplorare l'effetto delle mutazioni di GBA in modelli reporter di *Danio rerio* presso l'Università di Zurigo; informazioni che hanno permesso di ampliare le conoscenze sul fenotipo microgliale disfunzionale indotto da mutazioni del gene GBA. Le nozioni generate sono attualmente sfruttate al fine di individuare strategie di screening per stratificare i pazienti in funzione del rischio di neurodegenerazione e nell'identificazione di strategie terapeutiche che potrebbero rallentare il processo neurodegenerativo. Dal 2020, in seguito all'emergenza pandemica abbiamo voluto dare il nostro contributo al fine di identificare una possibile strategia terapeutica per il COVID-19. Io studio mi ha permesso di identificare nuove molecole terapeutiche a base di DNA che mostrano abilità nell'interferire con l'infezione da SARS-CoV-2 mediata da ACE2 [2 e brevetto PCT/IB2022/051541], tali molecole sono attualmente in fase di ottimizzazione per un soddisfacente impiego clinico. Presso l'università di Milano ho altresì collaborato con il gruppo di ricerca a cui appartengo al fine di chiarire l'applicazione delle vescicole extracellulari come nanovettori teranostici per la cura dei tumori [1, 5, 6]. Il percorso formativo e di ricerca effettuato ha permesso di arricchirmi in nozioni derivanti da diversi campi e realtà, durante le ricerche svolte ho collaborato attivamente con diversi gruppi di ricerca nazionali ed internazionali, mi sono occupata di scrivere pubblicazioni, fare da reviewer e nel supportare il *Principal Investigator* (PI) nella richiesta di finanziamenti; le ricerche effettuate finora sono state denotate da un'elevata indipendenza progettuale ed operativa e connotano un'elevata autonomia scientifica.

DETTAGLIO DELL'ATTIVITA' DI RICERCA:

05/2017- presente. Università degli Studi di Milano, Milano. Dipartimento di Scienze della Salute, Gruppo di ricerca coordinato da Prof. P. Ciana

05/2017- presente, Progetto: mutazioni nel gene GBA e rischio di Parkinson

Finanziamento: grant **GBA-PaCTS** e **GBA-PARK**, EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) verso P. Ciana.

Le mutazioni nel gene GBA sono il maggiore fattore di rischio per l'insorgenza del morbo di Parkinson, la seconda malattia neurodegenerativa più comune al mondo. Lo scopo del presente progetto è volto a studiare l'eziologia della malattia di Parkinson nei portatori di mutazione nel gene GBA allo scopo di traslare tale conoscenza nella generazione di un profilo di rischio personalizzato basato su biomarcatori clinici e biochimici, verso lo sviluppo di una strategia terapeutica razionale per rallentare o prevenire la neurodegenerazione dopaminergica. Mi sono pertanto focalizzata a studiare l'effetto che le alterazioni nella funzionalità di GBA hanno sulla microglia, cellule deputate a mantenere l'omeostasi cerebrale e che esprimono elevati livelli del gene GBA. Avvalendosi di co-culture di neuroni/microglia (primarie ed immortalizzate) e modelli murini reporter ho identificato che la compromissione di GBA induce un fenotipo peculiare nella microglia e riduce la sua funzione neuroprotettiva; un meccanismo che potrebbe spiegare l'aumentato rischio di sviluppare neurodegenerazione osservato nei portatori di mutazioni in GBA ([4] Brunialti et al. 2021, [9] Rizzi et al. 2018, [15] Brunialti et al., Tesi Di Dottorato,). Successivamente, siccome è noto che la microglia è soggetta a dimorfismo sessuale, lo studio è stato incentrato a verificare se tali alterazioni affliggevano in ugual misura i due sessi ed è stato identificato che le alterazioni di GBA pregiudicano maggiormente la funzionalità della microglia femminile rispetto a quella maschile, un'evidenza che potrebbe spiegare l'attenuata protezione conferita dal sesso femminile verso il Parkinson-GBA se confrontato con il Parkinson idiopatico; un'evidenza che supporta la necessità di identificare un profilo terapeutico personalizzato (articolo in sottomissione: Brunialti et al. "*Morpho-functional characterization shows a sex-specific microglial response to glucocerebrosidase inhibition*").

Attualmente, attraverso l'utilizzo di analisi omiche effettuate su campioni derivati da pazienti e modelli murini, sto delineando i percorsi molecolari che vengono alterati dalle mutazioni del gene GBA al fine di identificare biomarcatori per stratificare in base al rischio di neurodegenerazione i portatori di mutazione ed ipotizzare terapie personalizzate in grado di ristabilire la funzionalità microgliale e ridurre il rischio di neurodegenerazione (Brunialti et al. in preparazione).

Siccome le evidenze suggeriscono che le mutazioni nel gene GBA possono compromettere il funzionamento delle vie autofagiche e lisosomiali e comportare l'accumulo di aggregati proteici che possono esacerbare o indurre neurodegenerazione, in questi anni ho altresì sviluppato e validato innovativi sistemi reporter per studiare la modulazione dinamica dei percorsi autofagici e lisosomiali governati dal fattore di trascrizione TFEB; riteniamo che tali reporter potranno fornire informazioni utili a comprendere l'evoluzione delle malattie scatenate da percorsi autofagici-lisosomiali disfunzionali e nell'identificare innovative molecole terapeutiche in grado di modularli (Brunialti et al. in sottomissione, "*TFEB reporter systems to monitor in vivo modulation of autophagy and lysosomal pathway*").

2020 – in corso. Progetto: COVID-19

Finanziamento: grant no. **2020-1096** Fondazione Cariplo e Fondo straordinario dell'Università di Milano "**Ricerche emergenza coronavirus**" verso Prof. Ciana.

Il progetto è volto a sviluppare molecole a base di DNA in grado di bloccare l'accesso di SARS-CoV-2 nei pneumociti con l'idea che tali molecole potrebbero essere utilizzate per trattare o prevenire il COVID-19 e patologie causate da virus in grado di usare il medesimo meccanismo infettivo. Sfruttando tecniche di biologia molecolare, NGS, docking, sistemi reporter, saggi biochimici e cellulari abbiamo identificato delle molecole innovative in grado di legare ACE2 e bloccare l'infezione di SARS-CoV-2 ([2] Villa, Brunialti et al. 2021 e brevetto N. PCT/IB2022/051541). Attualmente stiamo eseguendo un *rational design* su tali

molecole allo scopo di incrementarne la biodisponibilità al fine di verificare la loro efficacia in sistemi viventi e poterle tramutare in farmaci effettivi.

05/2017- in corso. Progetto: sistemi Reporter

In collaborazione.

L'esperienza maturata negli anni nella creazione in sistemi reporter per studiare specifici percorsi cellulari attraverso metodologie non invasive basate su tecniche di bioluminescenza e fluorescenza oltre a permettere la scrittura di una review ([10] Rizzi et al. 2017) ha permesso la collaborazione con diversi gruppi di ricerca; i sistemi reporter generati sono stati un valido aiuto al fine di comprendere il ruolo del fattore di trascrizione NRF2 nel regolare l'attività immunoregolatoria ([3] Pepe et al. 2021, [7] Mornata et al. 2020) e nel comprendere la regolazione di RNF10 ([8] Carrano et al. 2019;). Attualmente li stiamo utilizzando per chiarire i meccanismi molecolari alla base dell'effetto pro-calcificante dei sieri uremici (in collaborazione con lab Prof. Cozzolino) e degli effetti farmacologici della miriocina (in collaborazione con lab Prof. Signorelli).

05/2017- presente. Progetto: vescicole extracellulari

Finanziato da AIRC IG 2020, IG-11903 verso P. Ciana.

Coopero con i membri del laboratorio al fine di fornire le mie competenze per supportare la ricerca volta a caratterizzare l'*homing* delle vescicole extracellulari e a studiare la loro possibilità di essere sfruttate per il *delivery* di molecole terapeutiche e biomarcatori ([1] Villa et al., [5] Villa et al. 2021 [6] Garofalo et al. 2021).

09/2020-12/2020. University of Zurich. Institute of Molecular Life Sciences. Zurigo, Svizzera. Gruppo di ricerca coordinato da Prof. F. Peri

Progetto: *in vivo study of microglia dysfunctions in lysosomal storage disorders.*

Finanziato da EMBO short-term fellowship verso E. Brunialti.

Al fine di caratterizzare il fenotipo microgliale derivante da mutazione nel gene GBA, per arricchire il progetto precedentemente descritto (mutazioni nel gene GBA e rischio di Parkinson), ho sfruttato la trasparenza degli embrioni di *Danio rerio* e le potenzialità dei geni reporter per osservare l'effetto prodotto sulla morfo-funzionalità microgliale della mutazione di GBA in un modello genetico generato attraverso metodologia CRISPR/Cas9; un lavoro che ha confermato che le alterazioni nella funzionalità microgliale sono identificabili anche in tale modello genetico arricchendo e supportando il lavoro precedentemente generato.

10/2013-04/2017- ADIENNE Pharma & Biotech SrlSU. Milano. Gruppo sviluppo e produzione Upstream.

Progetto: sviluppo di processi farmaceutici upstream per farmaci biotecnologici

La variabilità intrinseca delle molecole biologiche e la complessità delle tecniche di produzione impongono che la produzione delle molecole terapeutiche permetta di garantire sicurezza ed efficacia costanti. Pertanto, la produzione deve essere consistente, conforme alle regole GMP, fattibile ed economicamente sostenibile. Durante questo periodo presso *ADIENNE Pharma & Biotech SrlSU*, all'interno del gruppo di sviluppo e produzione Upstream, mi sono occupata di sviluppare processi di produzione in bioreattore per la produzione di anticorpi monoclonali e proteine terapeutiche che rispecchiassero i canoni sopra citati. Le condizioni di fermentazione ottimizzate in piccola scala sono state in seguito modulate al fine di permettere la produzione a scala superiore, idonea alla commercializzazione e di qualità conforme. Ritengo che comprendere le problematiche connesse alla produzione e generazione di un farmaco, così come l'interazione con i diversi dipartimenti (management, controllo qualità, assicurazione qualità, magazzino, manutenzione, logistica) di un'azienda farmaceutica biotecnologica siano un importante bagaglio per un ricercatore che mira a

identificare, come descritto sopra, nuove strategie terapeutiche. Queste informazioni permettano che il disegno sperimentale tenga in considerazione anche le necessità della produzione farmaceutica e che possa facilitare la transizione di una scoperta ad un trattamento farmacologico concreto.

09/2010 – 10/2013- TOP (Transgenic Operative Products) srl. Lodi. Gruppo di ricerca.

Progetto: sistemi reporter per analisi farmacologica multidimensionale

Lo spin-off Universitario della Prof.ssa A. Maggi e Prof. P. Ciana si occupava di sviluppare sistemi reporter cellulari e murini utili a valutare l'azione farmacologica attraverso tecnologie non invasive di *in vivo imaging*. Nel dettaglio mi sono occupata di identificare loci genetici murini ubiquitari che permettessero l'espressione indipendente dal genoma dei sistemi reporter, essenziali al fine di generare topi reporter funzionali; generare sistemi reporter (cellulari e murini) per studiare attraverso tecniche di bioluminescenza o di fluorescenza i percorsi attivati dalla risposta allo stress ossidativo governati dal fattore di trascrizione NRF2, e la mobilizzazione del calcio mitocondriale. In aggiunta ho contribuito allo sviluppo di nuove procedure per la caratterizzazione di farmaci combinando l'analisi farmacocinetica e farmacodinamica utilizzando *l'imaging in vivo* e le tecnologie dei topi reporter ([11] Oliva et al. 2013; [12] Roncoroni et al. 2012). Le conoscenze ed i sistemi reporter generati sono attualmente utilizzati, da me, colleghi e collaboratori, per chiarire le domande biologiche come, a titolo di esempio, quelle precedentemente descritte.

01/2008 – 08/2010 e 11/2006 – 07/2007 Università di Milano-Bicocca, Dipartimento di biotecnologie e bioscienze, supervisore Prof.ssa M. Lotti.

Progetto: promiscuità catalitica e adattamento al freddo

Finanziamento: grant FAR (Fondo di Ateneo per la Ricerca) dell'Università degli studi di Milano.

Per comprendere i meccanismi alla base dell'attività a bassa temperatura e della promiscuità catalitica ho isolato e caratterizzato un'acilamminoacil peptidasi dal batterio psicrofilo *Sporosarcina psychrophila*. Utilizzando una banca genomica di espressione ho isolato alcuni geni con attività esterolitica. Da questi geni, ho clonato in un vettore di espressione, purificato e caratterizzato il profilo biochimico e conformazionale dell'acilamminoacil peptidasi. Questo studio, combinato con la modellazione in silico, ha permesso di identificare alcune caratteristiche evolutive rilevanti di queste classi di enzimi che conferiscono flessibilità, promiscuità catalitica e attività enzimatica a bassa temperatura ([13] Brunialti et al. 2011).

PARTECIPAZIONE A GRUPPI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI

(per ciascuna voce inserire anno, ruolo, gruppo di ricerca, ecc.)

2020-in corso: Finanziamento GBA-PaCTS.

Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI: collaborazione alla stesura del progetto, pianificazione ed esecuzione esperimenti, interazioni con partner del consorzio per gestire attività scientifica e scambio campioni, stesura report, presentazione dati, scrittura manoscritti.

Collaborazione con 8 gruppi scientifici da 4 paesi Europei:

D. Di Monte (German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn),

A. Schapira (UCL Institute of Neurology, London),

F. Blandini (Fondazione Mondino, Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico, Pavia),

M. Deleidi (DZNE, Tübingen),

J. Lanciego (Instituto de Investigacion Sanitaria de Navarra, Pamplona),

A. Maggi (Università degli Studi di Milano, Milano),

E. Vegeto (Università degli Studi di Milano, Milano),

M. Miozzo (Università degli Studi di Milano, Milano).

2020: EMBO short-term fellowship award.

Responsabile della ricerca scientifica: scrittura del progetto, pianificazione ed esecuzione esperimenti, stesura report, presentazione dati. Collaborazione con 1 gruppo scientifico della Prof F. Peri, *Università di Zurigo (Zurigo)*.

2020-2021. Finanziamento no. 2020-1096 Fondazione Cariplo e Fondo straordinario dell'Università di Milano "Ricerche emergenza coronavirus".

Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI: pianificazione ed esecuzione esperimenti, interazioni con collaboratori per gestire attività scientifica e scambio campioni, stesura report, presentazione dati, scrittura manoscritti.

Collaborazione con 3 gruppi scientifici:

R. De Francesco (Istituto Nazionale Genetica Molecolare, Milano),

A. Reggiani (Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa),

V. Lionetti (Istituto italiano di tecnologia, Genova).

2017-2019: Finanziamento GBA-Park.

Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI: pianificazione ed esecuzione esperimenti, interazioni con partner del consorzio per gestire attività scientifica e scambio campioni, stesura report, presentazione dati, scrittura manoscritti.

Collaborazione con 6 gruppi scientifici da 4 paesi:

D. Di Monte (DZNE, Bonn),

A. Schapira (UCL Institute of Neurology, London),

F. Blandini, (Fondazione Mondino, Pavia),

D. Park (CIHR-University of Ottawa, Ottawa),

A. Maggi (Università degli Studi di Milano, Milano),

E. Vegeto (Università degli Studi di Milano, Milano).

2017-2022: progetto sistemi Reporter.

Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI: pianificazione ed esecuzione esperimenti, interazioni con collaboratori per gestire attività scientifica e scambio campioni, stesura report, presentazione dati, revisione manoscritti.

Collaborazione con 7 gruppi scientifici

A. Ballabio (Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli),

A. Calcagni (Center for Comparative Medicine Baylor College of Medicine One Baylor Plaza, Houston),

M. Di Luca (Università degli Studi di Milano, Milano),

E. Vegeto (Università degli Studi di Milano, Milano),

A. Maggi (Università degli Studi di Milano, Milano),

M.G. Cozzolino (Università degli Studi di Milano, Milano),

P. Signorelli (Università degli Studi di Milano, Milano).

REALIZZAZIONE DI ATTIVITÀ PROGETTUALE

(indicare, data, progetto, ecc.)

2020 – 2022, finanziamento GBA-PaCTS: responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI ed esecuzione degli esperimenti. Gli obiettivi prefissati nel progetto sono in linea con il piano sperimentale; i prodotti della ricerca sono 3 articoli in fase di ultimazione dove risulterà primo nome.

2020, finanziamento EMBO short-term fellowship: responsabile della ricerca scientifica. Gli obiettivi prefissati nel progetto sono stati raggiunti; i prodotti della ricerca verranno integrati agli altri dati generati per generare 1 articolo in fase di ultimazione dove risulterà primo nome.

2020 – 2021, finanziamenti grant no. 2020-1096 Fondazione Cariplo e Fondo straordinario dell'Università di Milano “Ricerche emergenza coronavirus”: responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI. Gli obiettivi prefissati nel progetto sono stati raggiunti. I prodotti della ricerca sono **[2]** e brevetto N. PCT/IB2022/051541.

2017 – 2019, Finanziamento GBA-PaCTS: Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI; gli obiettivi prefissati nel progetto sono stati raggiunti. I prodotti della ricerca sono **[4, 9, 15]**.

2017 – 2020, Borsa di studio per partecipare al programma PhD in Scienze Farmacologiche Sperimentali e Cliniche: Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI; gli obiettivi prefissati nel progetto sono stati raggiunti ed i prodotti della ricerca sono descritti nella tesi di Dottorato.

2013 – 2017, Sviluppo processo produttivo Upstream: Pianificazione in collaborazione con superiori ed esecuzione degli esperimenti; obiettivi raggiunti descritti in report tecnici.

2010 – 2013, Sviluppo sistemi reporter cellulari e murini. Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del PI. Gli obiettivi prefissati nel progetto sono stati raggiunti; prodotti della ricerca sono **[10-11]**.

2008 – 2010, Caratterizzazione di lipasi da batteri psicrofili. Responsabile della ricerca scientifica sotto supervisione del tutor. Obiettivi raggiunti, i prodotti della ricerca sono **[13]** e tesi di laurea magistrale e triennale.

TITOLARITÀ DI BREVETTI

(per ciascun brevetto, inserire autori, titolo, tipologia, numero brevetto, ecc.)

P Ciana, **E Brunialti**, A Villa, A Reggiani, V Lionetti, “*Compounds for inhibiting the interaction of SARS-Cov 2 with human protein ACE2*”, WO2022/175921 A1, Domanda di brevetto internazionale N. PCT/IB2022/051541 del 22 Febbraio 2022.

ATTIVITÀ DI RELATORE A CONGRESSI E CONVEGNI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

(inserire titolo congresso/convegno, data, ecc.)

28 Aprile 2022, “*GBA-PaCTS, GBA-personalised medicine for Parkinson disease: clinical and therapeutic stratification*”. **E Brunialti**, AHV Schapira, P Ciana, F Blandini, DA Di Monte, M Deleidi, J Lanciego. JPND/JPco-fuND2 Midterm Symposium, Bruxells, Poster.

26 Novembre 2021, “*DNA aptamers masking ACE2 as a strategy to hinder SARS-CoV-2 infection*”. **E Brunialti**, A Villa, J Dellavedova, C Meda, M Rebecchi, M Conti, L Donnici, R De Francesco, A Reggiani, V Lionetti and P Ciana. Congresso DiSS. Presentazione orale. Premio migliore presentazione orale congresso DiSS 2021.

10-13 Marzo 2021, “*Pharmacological impairment of Gaucher’s disease gene product hinders microglia-to-neuron neuroprotective response*”. **E Brunialti**, A Villa, M Mekhaeil, I Colombo, A Ratti, F Mornata, M Chieragato, A Maggi and P Ciana. 40° Congresso Nazionale della SIF. Presentazione orale.

14 Novembre 2020, “*Pharmacological impairment of Gaucher’s disease gene product hinders microglia-to-neuron neuroprotective response*”. **E Brunialti**, A Villa, M Mekhaeil, I Colombo, A Ratti, F Mornata, M Chieragato, A Maggi and P Ciana. Congresso DiSS, 2020. Edizione digitale. Poster.

25-28 Giugno 2020, *"Beta-glucocerebrosidase mediate a microglial neuroprotective mechanism: a possible link between Parkinson's and Gaucher's diseases"*. **E. Brunialti**, A. Villa, I. Colombo, F. Mornata, A. Maggi and P. Ciana. IV° Spring School, Chiesa in Valmalenco, Sondrio, Italia. Presentazione orale.

10 Dicembre 2019, *"Lysosomal disorders affect morpho-functional features of microglia"*. **E. Brunialti**, A. Villa, I. Colombo, A. Maggi and P. Ciana. 100 years of microglia. International Symposium, Lausanne, Switzerland. Poster.

19-21 Settembre 2019, *"Morpho-functional analysis of microglia in a cell culture model of Gaucher disease"*. **E. Brunialti**, A. Villa, I. Colombo, A. Ratti, A. Maggi and P. Ciana. Congresso ABCD. Savoia Hotel Regency, Bologna, Italia. Poster e *flash poster presentation*.

18 Settembre 2019. *"Morpho-functional analysis of microglia in a cell culture model of Gaucher disease"*. **E. Brunialti**, A. Villa, I. Colombo, A. Ratti, A. Maggi and P. Ciana. Next Step X. Università di Milano, Milano, Italia. Presentazione Orale.

10-13 Luglio 2019, *"Morpho-functional analysis of microglia in a cell culture model of Gaucher disease"*. **E. Brunialti**, A. Villa, I. Colombo, A. Ratti, A. Maggi and P. Ciana. XIV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease. Porto, Portogallo. Poster.

11-14 Aprile 2019, *"Role of microglia (dys)functions in the early phases of Parkinson's disease"*. **E. Brunialti**, A. Villa, A. Ratti, A. Maggi and P. Ciana. III° Spring School, Chiesa in Valmalenco, Sondrio, Italia. Presentazione orale.

3 Luglio 2018, *"In vivo imaging of early signs of dopaminergic neuronal death"*. **E. Brunialti**, N. Rizzi, S. Cerri, D. Crescenti, N. Cesari, A. Maggi, F. Blandini and P. Ciana. Next Step IX. Università degli Studi di Milano, Milano, Italia. Presentazione orale.

12-15 Aprile 2018, *"Reporter systems to study early neurodegenerative events in Parkinson's models"*. **E. Brunialti**, N. Rizzi, D. Crescenti, A. Maggi and P. Ciana. New perspectives in pharmacology: from genetic to real life. Chiesa in Valmalenco, Sondrio, Italia. Presentazione orale.

14-15 Novembre 2012, *"Design and generation of reporter systems"*. **E. Brunialti**, N. Rizzi, P. Oliva, C. Roncoroni, A. Biserni, P. Ciana, A. Maggi. INMiND Training course, Parco Tecnologico Padano, Lodi, Italia. Presentazione orale.

13 Novembre 2012, *"repTOP™ mice: an innovative tool to study spatio-temporally the neurotropic activity of new drugs"*. **E. Brunialti**, N. Rizzi, P. Oliva, C. Roncoroni, A. Biserni, P. Ciana, A. Maggi. 3rd Luciferase Symposium, Università La Sapienza, Roma, Italia. Presentazione orale.

ATTIVITÀ ORGANIZZATIVA DI CONGRESSI

2018. Collaborazione all'organizzazione congresso Next Step IX, gruppo logistica. Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.

CONSEGUIMENTO DI PREMI E RICONOSCIMENTI NAZIONALI E INTERNAZIONALI PER ATTIVITÀ DI RICERCA
(inserire premio, data, ente organizzatore, ecc.)

2021: Premio migliore presentazione orale congresso DISS 2021.

2020: EMBO short-term fellowship award. EMBO Scientific Exchange Grant.

TITOLI DI CUI ALL'ARTICOLO 24 COMMA 3 LETTERA A) E B) DELLA LEGGE 30 DICEMBRE 2010, N. 240
(indicare se contratto di tipologia A o B, Ateneo, data di decorrenza e fine contratto, ecc.)

01/12/2021 – in corso. Assegnista di ricerca, assegno di ricerca ex art. 22 Legge 240/2010;

01/05/2017 – 30/09/2017. Assegnista di ricerca, assegno di ricerca ex art. 22 Legge 240/2010.

CAPACITÀ E COMPETENZE TECNICHE

Manipolazione murina: trattamenti (IV, IP, OS, SC), piccole chirurgie (ovariectomia), espanto organi, gestione delle colonie e allevamento, genotipizzazione, trasfezioni transienti, generazione modelli murini reporter, saggi farmacologi.

Tecniche in vivo – ex vivo imaging: utilizzo CCD camera in bioluminescenza e fluorescenza per analisi *in vivo* ed *ex vivo*.

Manipolazione *Danio rerio*: gestione delle linee transgeniche e delle larve, iniezioni in uova, screening, imaging *in vivo* delle larve, generazione CRISPRant.

Colture cellulari: mantenimento e generazione di linee primarie (neuroni, microglia, fibroblasti) e immortalizzate, trasfezioni transienti e stabili, saggi farmacologi.

Microscopia: ottica, fluorescenza e confocale.

Tecniche di biologia molecolare: estrazione, purificazione e quantificazione degli acidi nucleici, clonaggi, generazione sistemi reporter, PCR, real-time PCR, tecnologie Cre-lox, FLP-FRT, CRISPR/cas9, site-finding, retrotrascrizione, costruzione di banche genomiche, SELEX.

Tecniche biochimiche: purificazione proteine ricombinanti tramite resina IMAC, saggi attività enzimatica, determinazione parametri cinetici enzimatici, SDS-PAGE, western blot, zimogramma, saggi enzimatici su tessuti e lisati cellulari, quantificazione proteine, UPLC-SEC, BLItz, analisi dei metaboliti con sistemi enzimatici automatizzati e biochimici.

Tecniche di microbiologia: colture in terreno solido o liquido in piccola scala di cellule batteriche, cinetiche di crescita, produzione plasmidi.

Tecniche fermentative: utilizzo di bioreattori *disposable* con agitazione Wave e Stirred su scala 10 ml - 200 litri, produzione di proteine eterologhe attraverso l'uso di ibridomi, cellule CHO, ed *E. coli*, modulazione della produzione e della solubilità delle proteine espresse.

Tecniche di spettroscopia: spettrofotometria, dicroismo circolare.

Conoscenze bioinformatiche/informatiche: Office, Adobe, Vector NTI, living image, IMARIS, ImageJ Fiji, JMP, GraphPad Prism, cytoscape, ricerche in database di sequenze similari, allineamenti di sequenze, predizioni struttura secondaria, selezione primer, analisi promotore, determinazione polimorfismi, caratterizzazione di locus genomici, RNA seq *gene enrichment analysis*, gene ontology.

CORSI DI FORMAZIONI SPECIFICI

Corsi introduttivi alla sperimentazione animale:

Febbraio 2020. Base roditori, lagomorfi, pesci e anfibi presso l'Università degli Studi di Milano.

Novembre 2017. Base roditori, lagomorfi presso l'istituto Mario Negri di Milano.

Possibilità di avvalersi alla disciplina transitoria come da Art. 8 del Decreto Formativo del 5 agosto 2021.

LINGUA STRANIERA CONOSCIUTA

Inglese: pre-avanzato,

PRODUZIONE SCIENTIFICA

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

(per ciascuna pubblicazione indicare: nomi degli autori, titolo completo, casa editrice, data e luogo di pubblicazione, codice ISBN, ISSN, DOI o altro equivalente)

ARTICOLI SCIENTIFICI SU RIVISTE PEER REVIEWED:

[1] Vincenti S, Villa A, Crescenti D, Crippa E, **Brunialti E**, Shojaei-ghahrizjani F, Rizzi N, Rebecchi M, Dei Cas M, Del Sole A, Paroni R, Mazzaferro V, Ciana P. Increased sensitivity of computed tomography scan for neoplastic tissues using the extracellular vesicle formulation of the contrast agent iohexol. *Sottomesso a Pharmaceutics*.

[2] Villa A¹, **Brunialti E**¹, Dellavedova J, Meda C, Rebecchi M, Conti M, Donnici M, De Francesco R, Reggiani A, Lionetti V and Ciana P. DNA aptamers masking angiotensin converting enzyme 2 as an innovative way to treat SARS-CoV-2 pandemic. *Pharmacological research*. 2022;175:105982. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105982, PMID: 34798263, PMCID: PMC8594078. ¹ **equal contribution**. IF: 9,042
Numero citazioni 6.

[3] Pepe G, Sfogliarini C, Rizzello, L, Battaglia G, Pinna C, Rovati G, Ciana P, **Brunialti E**, Mornata F, Maggi A, Locati M, Vegeto E. ER α -independent NRF2-mediated immunoregulatory activity of tamoxifen. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 144:112274. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112274. PMID: 34653752. IF 7,184,
Numero citazioni 2.

[4] **Brunialti E**, Villa A, Mekhaeil M, Mornata F, Vegeto E, Maggi A, Di Monte D, Ciana P. Inhibition of microglial β -glucocerebrosidase hampers the microglia-mediated antioxidant and protective response in neurons. *Journal of Neuroinflammation*. 2021; 18(1):220. DOI: 10.1186/s12974-021-02272-2, PMID: 34551802, PMCID: PMC8459568. IF 9,157. Numero citazioni 5.

[5] Villa A, Garofalo M, Crescenti D, Rizzi N, **Brunialti E**, Vingiani A, Belotti P, Sposito C, Franzé S, Cilurzo F, Pruneri G, Recordati C, Giudice C, Giordano A, Tortoreto M, Beretta G, Stefanello D, Manenti G, Zaffaroni N, Mazzaferro V, Ciana P. Transplantation of autologous extracellular vesicles for cancer-specific targeting. *Theranostics*. 2021;11(5):2034-2047. DOI: 10.7150/thno.51344, PMID: 33500707, PMCID: PMC7797692. IF 8,579, Numero citazioni 10.

[6] Garofalo M, Villa A, **Brunialti E**, Crescenti D, Dell'Omo G, Kuryk L, Vingiani A, Mazzaferro V, Ciana P. Cancer-derived EVs show tropism for tissues at early stage of neoplastic transformation. *Nanotheranostics*.

2021; 5(1):1-7. DOI: 10.7150/ntno.47226, PMID: 33391971, PMCID: PMC7738946. IF 5,283. Numero citazioni 5.

[7] Mornata F, Pepe G, Sfogliarini C, **Brunialti E**, Rovati G, Locati M, Maggi A, Vegeto E. Reciprocal interference between the NRF2 and LPS signaling pathways on the immune-metabolic phenotype of peritoneal macrophages. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2020; 8(4):e00638. DOI: 10.1002/prp2.638, PMID: 32794353, PMCID: PMC7426195. IF 2,564, Numero citazioni 9.

[8] Carrano N, Samaddar T, **Brunialti E**, Franchini L, Marcello E, Ciana P, Mauceri D, Di Luca M, Gardoni F. The Synaptonuclear Messenger RNF10 Acts as an Architect of Neuronal Morphology. *Molecular neurobiology*. 2019;56(11):7583-7593. DOI: 10.1007/s12035-019-1631-1, PMID: 31069631. IF 4,500, Numero citazioni 8.

[9] Rizzi N, **Brunialti E**, Cerri S, Cermisoni G, Levandis G, Cesari N, Maggi A, Blandini F, Ciana P. In vivo imaging of early signs of dopaminergic neuronal death in an animal model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2018; 114:74-84. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.02.005, PMID: 29486298. IF 5,16, Numero citazioni 9,

[10] Rizzi N, Villa A, Benedusi V, **Brunialti E**, Cesari N, Ciana P, Maggi A. Endocrine influence on neuroinflammation: the use of reporter systems. *Journal of Neuroendocrinology*. 2018;30(2):e12496. DOI: 10.1111/jne.12496, PMID: 28650102. IF 3,04, Numero citazioni 2.

[11] Oliva P, Roncoroni C, Radaelli E, **Brunialti E**, Rizzi N, De Maglie M, Scanziani E, Piaggio G, Ciana P, Komm B, Maggi A. Global profiling of TSEC proliferative potential by the use of a reporter mouse for proliferation. *Reproductive Sciences*. 2013; 20(2):119-28. DOI: 10.1177/1933719111431002, PMID: 22534326. IF 2,064, Numero citazioni 19.

[12] Roncoroni C, Rizzi N, **Brunialti E**, Cali JJ, Klaubert DH, Maggi A, Ciana P. Molecular imaging of cytochrome P450 activity in mice. *Pharmacological Research*. 2012;65(5):531-6. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.02.006, PMID: 22391453. IF: 5,791, Numero citazioni 14.

[13] **Brunialti E**AS, Gatti-Lafranconi P, Lotti M; Promiscuity, stability and cold adaptation of a newly isolated acylaminoacyl peptidase. *Biochimie*. 2011; 93(9):1543-54. DOI: 10.1016/j.biochi.2011.05.010, PMID: 21635934. IF 3,427, Numero citazioni 23.

SINOSSI METRICA DEI LAVORI SCIENTIFICI SOPRA RIPORTATI PUBBLICATI SU RIVISTE PEER REVIEWED

Impact factor totale (riferito anno di pubblicazione) = 65,79

Impact factor medio = 5,48

Primo autore = 3/12

citazioni (google scholar) = 112

media delle citazioni = 9,3

h-index (google scholar) = 7

CAPITOLI DI LIBRI

[14] Ciana P, Cermisoni G, **Brunialti E**. Farmaci Biologici/Biotecnologici per il trattamento delle patologie del sistema nervoso (2022) in Farmacologia, Principi di base e applicazioni terapeutiche Edizioni Minerva Medica, V Edizione.

ATTI DI CONVEGNO:

[15] **Brunialti E**, Villa A, Ratti A, Maggi A, Ciana P. *Morpho-functional analysis of microglia in a cell culture model of Gaucher disease*. Glia. 2019 Jul;67(S1).

ATTIVITA' DI REVIEWER

2022 Molecular Neurobiology, 3 Articoli;
2021 Applied Sciences, 1 Articolo.

TERZA MISSIONE

Presso il Blog di RicercaMlx (www.ricercamix.org/author/electrabrualti) si possono trovare 3 articoli a scopo di divulgazione scientifica: 13 Novembre 2019 "Se la microglia si "ingolfà"?"; 23 Aprile 2019 "Cosa hai in testa?"; 18 Settembre 2018 "Il contributo delle lucciole per comprendere la malattia di Parkinson".

Data

04 Ottobre 2022

Luogo

Milano