



## **Fabrizio Semeraro**

### **Curriculum vitae**

#### **Dott. Fabrizio Semeraro**

2001: Laurea in Medicina e Chirurgia (Università degli Studi di Bari Aldo Moro).

2002: Abilitazione all'esercizio della professione di Medico Chirurgo (Università degli Studi di Bari Aldo Moro).

2006: Specializzazione in Patologia Clinica (Università degli Studi di Bari Aldo Moro).

2011: Specializzazione in Farmacologia (Università degli Studi di Bari Aldo Moro).

2017: Dottorato di Ricerca in Scienze Biomolecolari, Farmaceutiche e Mediche presso l'Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Negli anni 2001-2003 il Dott. Semeraro ha svolto attività di ricerca come specializzando nel laboratorio del Prof. A. Vacca (Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Medicina Interna ed Oncologia, Università degli Studi di Bari Aldo Moro).

Negli anni 2003-2005 il Dott. Semeraro ha svolto attività di ricerca in qualità di "Visiting Scientist" presso il laboratorio del Prof. H.R. Lijnen (Center for Molecular and Vascular Biology, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgio).

Negli anni 2005-2016 il Dott. Semeraro ha svolto attività di ricerca non continuativa come specializzando e dottorando nel laboratorio di Emostasi e Trombosi del Prof. M. Colucci (Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Sezione di Patologia Generale, Università degli Studi di Bari Aldo Moro).

Negli anni 2009-2011 il Dott. Semeraro ha svolto attività di ricerca in qualità di "Affiliate" nel laboratorio del Prof. C.T. Esmon (Cardiovascular Biology Research Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, USA).

Negli anni 2012-2013 il Dott. Semeraro ha svolto attività di ricerca in qualità di assegnista di ricerca nel Laboratorio di Coagulazione del Prof. P. Simioni (Clinica Medica II, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova).

Attualmente il Dott. Semeraro è dirigente medico presso l'U.O. di Patologia Clinica del P.O. "Mons. R. Dimiccoli" di Barletta.

### **Principali interessi di ricerca**

Le principali linee di ricerca seguite dal dott. Semeraro riguardano il funzionamento fisiologico, le alterazioni in corso di patologia e la modulazione farmacologica del sistema emostatico in generale ed in particolare dell'asse coagulativo-fibrinolitico-infiammatorio. Più in dettaglio, l'interesse è stato focalizzato sul ruolo del TAFI, una proteina plasmatica ad attività antifibrinolitica ed anti-infiammatoria, nella regolazione fisiologica del processo fibrinolitico e nella patogenesi della malattia trombotica idiopatica o secondaria ad altre condizioni morbose, nonché sulla modulazione della sua attività da parte di farmaci anticoagulanti di vecchia e nuova generazione e di prodotti naturali. Più recentemente gli interessi di ricerca hanno coinvolto il complesso cross-talk tra infiammazione ed emostasi, ed in particolare il ruolo dei prodotti nucleari extracellulari (istoni e DNA) nella patogenesi

della patologia trombotica, ed i meccanismi d'azione con cui essi influenzano la coagulazione e la fibrinolisi. Queste ricerche hanno permesso di caratterizzare il TAFI come fattore di rischio per la malattia trombotica, di definire la modulazione della fibrinolisi TAFI-dipendente come ulteriore meccanismo d'azione antitrombotico di alcuni farmaci anticoagulanti e di individuare gli istoni extracellulari come importanti mediatori di danno ad attività protrombotica con potenzialità di target terapeutico.

Il Dott. Semeraro svolge dal 2012 attività di revisore per le riviste scientifiche internazionali *Thrombosis and Hemostasis*, *Thrombosis Research* e *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*

Il Dott. Semeraro ha partecipato ai seguenti congressi in qualità di relatore invitato:

- "La Medicina di Laboratorio nella Patologia Trombotica - Una overview sullo stato dell'arte". Bari, 5 febbraio 2016. Titolo della relazione: "Ruolo degli Istoni nella Trombosi".
- "CoaguliamoC 2016". Roma, 19 Febbraio 2016. Titolo della relazione: "Il ruolo della Proteina C nella fisiopatologia della coagulazione".
- "VIII Risk Management su Trombosi e Complicanze Emorragiche". Bari, 15 Aprile 2016. Titolo della relazione: "Generazione di Trombina".
- "Dal Prelievo alla Terapia". Altamura (BA), 18 Febbraio 2017. Titolo della relazione: "Le "old" nuove tecniche di misura: il TEG e la generazione di Trombina".

Inoltre, il Dott. Semeraro è stato relatore di comunicazioni orali accettate a congressi nazionali ed internazionali di Emostasi e Trombosi.

### **Publicazioni su riviste, brevetti e monografie dell'ultimo decennio (2007-2017)**

#### **Publicazioni scientifiche su riviste internazionali con peer-review**

1. **Semeraro F**, Piro D, Rossiello MR, Ammollo T, Colucci M. Profibrinolytic activity of the direct thrombin inhibitor melagatran and unfractionated heparin in platelet-poor and platelet-rich clots. *Thromb Haemost.* 2007;98:1208-14.
2. Colucci M, Cattaneo M, Martinelli I, **Semeraro F**, Binetti BM, Semeraro N. Mild hyperhomocysteinemia is associated with increased TAFI levels and reduced plasma fibrinolytic potential. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1571-77.
3. **Semeraro F**, Ammollo CT, Semeraro N, Colucci. Tissue Factor-expressing monocytes inhibit fibrinolysis through a TAFI-mediated mechanism, and make clots resistant to heparins. *Haematologica.* 2009;94:819-26.
4. Ammollo CT, **Semeraro F**, Semeraro N, Colucci M. The contribution of anti-Xa and anti-IIa activities to the profibrinolytic activity of low-molecular-weight heparins. *Thromb Haemost.* 2009;101:782-5.
5. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, **Semeraro F**, Taylor FB, Esmon NL, Lupu F, Esmon CT. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med.* 2009;15: 1318-21.



6. Paparella D, **Semeraro F**, Scrascia G, Galeone A, Ammollo CT, Kounakis G, de Luca Tupputi Schinosa L, Semeraro N, Colucci M. Coagulation-fibrinolysis changes during off-pump bypass: effect of two heparin doses. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:42-7.
7. Ammollo CT, **Semeraro F**, Incampo F, Semeraro N, Colucci M. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by TAFI-dependent and independent mechanisms. *J Thromb Haemost*. 2010;8:790-8.
8. Semeraro N, Ammollo CT, **Semeraro F**, Colucci M. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;13;2:e2010024.
9. Carrieri C, Galasso R, **Semeraro F**, Ammollo CT, Semeraro N, Colucci M. The role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and factor XI in platelet-mediated fibrinolysis resistance: a thromboelastographic study in whole blood. *J Thromb Haemost*. 2011;9:154-62.
10. **Semeraro F**, Ammollo CT, Morrissey JH, Dale GL, Friese P, Esmon NL, Esmon CT. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood*. 2011;118:1952-61.
11. Ammollo CT, **Semeraro F**, Xu J, Esmon NL, Esmon CT. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1795-803.
12. Semeraro N, Ammollo CT, **Semeraro F**, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 2012;129:290-5.
13. **Semeraro F**, Giordano P, Faienza MF, Cavallo L, Semeraro N, Colucci M. Evidence that fibrinolytic changes in paediatric obesity translate into a hypofibrinolytic state. Relative contribution of TAFI and PAI-1. *Thromb Haemost*. 2012;108:311-7.
14. Noris P, Klersy C, Gresele P, Giona F, Giordano P, Minuz P, Loffredo G, Pecci A, Melazzini F, Civaschi E, Mezzasoma A, Piedimonte M, **Semeraro F**, Veneri D, Menna F, Ciardelli L, Balduini CL; the Italian 'Gruppo di Studio delle Piastrine'. Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study. *Br J Haematol*. 2013;162:112-9.
15. **Semeraro F**, Ammollo CT, Gils A, Declerck PJ, Colucci M. Monoclonal antibodies targeting the antifibrinolytic activity of activated TAFI but not the anti-inflammatory activity on osteopontin and C5a. *J Thromb Haemost*. 2013;11:2137-47.
16. Ammollo CT, **Semeraro F**, Colucci M, Simioni P. Factor IX-Padua enhances the fibrinolytic resistance of plasma clots. *Thromb Haemost*. 2014;111:226-32.
17. **Semeraro F**, Ammollo CT, Esmon NL, Esmon CT. Histones induce phosphatidylserine exposure and a procoagulant phenotype in human red blood cells. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1697-702.
18. Semeraro N, Ammollo CT, **Semeraro F**, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:650-8.
19. Ammollo CT, Semeraro N, Carratu MR, Colucci M, **Semeraro F**. Histones differentially modulate the anticoagulant and profibrinolytic activities of heparin, heparin derivatives and dabigatran. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356:305-13.

20. **Semeraro F**, Incampo F, Ammollo CT, Dellanoce C, Paoletti O, Testa S, Colucci M. Dabigatran but not rivaroxaban or apixaban treatment decreases fibrinolytic resistance in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2016;138:22-9.
21. Tripodi A, Ammollo CT, **Semeraro F**, Colucci M, Malchiodi E, Verrua E, Ferrante E, Arnaldi G, Trementino L, Padovan L, Chantarangkul V, Peyvandi F, Mantovani G. Hypercoagulability in patients with Cushing disease detected by thrombin generation assay is associated with increased levels of neutrophil extracellular trap-related factors. *Endocrine.* 2017;56:298-307.
22. Ammollo CT, **Semeraro F**, Milella RA, Antonacci D, Semeraro N, Colucci M. Grape intake reduces thrombin generation and enhances plasma fibrinolysis. Potential role of circulating procoagulant microparticles. *J Nutr Biochem.* 2017;50:66-73.
23. **Semeraro F**, Colucci M, Caironi P, Masson S, Ammollo CT, Teli R, Semeraro N, Magnoli M, Salati G, Isetta M, Panigada M, Tonetti T, Tognoni G, Latini R, Pesenti A, Gattinoni L. Platelet drop and fibrinolytic shutdown in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2017. In press

#### **Capitoli di libri**

1. Semeraro N, Ammollo CT, **Semeraro F**. Fisiopatologia generale dell'emostasi e della trombosi. In: Chirurgia vascolare ed endovascolare. Regina G, Editore, Piccin Nuova Libreria, Padova, 2014, pp. 1-13.
2. Colucci M, Semeraro N, **Semeraro F**. Platelets and fibrinolysis. In: Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders, an update. Gresele P, López JA, Kleiman NS, Page CP, Editors, Cambridge University Press, Cambridge (UK), 2016, In press.

#### **Atti congressuali**

1. **Semeraro F**, Ammollo TC, Rossiello MR, Rotunno C, Semeraro N, Colucci M. LPS-stimulated monocytes inhibit fibrinolysis through a tissue factor (TF)-dependent, TAFI-mediated mechanism. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Supplement 2:P-S-365. XXIst Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 6-12 2007, Geneva, Switzerland.
2. Colucci M, **Semeraro F**, Cattaneo M, Martinelli I, Semeraro N. Moderate Hyperhomocysteinemia is associated with reduced plasma fibrinolytic capacity and increased TAFI levels. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Supplement 2:P-T-619. XXIst Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 6-12 2007, Geneva, Switzerland.
3. **Semeraro F**, Semeraro N, Colucci M. LPS-stimulated monocytes inhibit fibrinolysis through a tissue factor (TF)-and TAFI-mediated mechanism and attenuate the profibrinolytic activity of heparins. *Haematologica.* 2008;93 Supplement 3:C115. XX Congresso Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 25-28 Settembre 2008, Firenze, Italia.
4. Colucci M, **Semeraro F**, Ammollo CT, Paparella D, Scrascia G, Fondacone C, Semeraro N. In vivo TAFI activation in off-pump coronary artery bypass surgery (OPCAB): effect of different heparin dosages and correlation with thrombin and plasmin generation. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Supplement 2:PP-MO-423. XXIIInd Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, July 11-16 2009, Boston, MA, USA.



5. Ammollo CT, **Semeraro F**, Carrieri C, Galasso R, Semeraro N, Colucci M. Enhancement of clot lysis by anticoagulants: dabigatran is more equal than heparin. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Supplement 2:PP-MO-176. XXIIInd Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, July 11-16 2009, Boston, MA, USA.
6. **Semeraro F**, Ammollo CT, Semeraro N, Colucci M. The novel direct thrombin inhibitor dabigatran accelerates plasma fibrinolysis through TAFI-dependent and -independent mechanisms. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Supplement 2:PP-MO-245. XXIIInd Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, July 11-16 2009, Boston, MA, USA.
7. Colucci M, Carrieri C, Galasso R, **Semeraro F**, Ammollo CT, Incampo F, Semeraro N. TAFI-dependent inhibition of fibrinolysis by platelets evaluated in whole blood by thromboelastography. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Supplement 2:PP-WE-249. XXIIInd Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, July 11-16 2009, Boston, MA, USA.
8. Colucci M, Carrieri C, Galasso R, Incampo F, **Semeraro F**, Ammollo CT and Semeraro N. The role of TAFI and Factor XI in platelet-mediated resistance to fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8 Supplement s1:O12A-4. XXth Congress of the International Society for Fibrinolysis & Proteolysis, August 24-28 2010, Amsterdam, the Netherlands.
9. Colucci M, Ammollo CT, Giordano P, Faienza MF, Cecinati V, Semeraro N and **Semeraro F**. Different factors contribute to hypofibrinolysis in obese children. *J Thromb Haemost.* 2010;8 Supplement s1:P3-02. XXth Congress of the International Society for Fibrinolysis & Proteolysis, August 24-28 2010, Amsterdam, the Netherlands.
10. Xu J, Lupu F, Esmon NL, Cohen M, Tsung A, Ammollo CT, **Semeraro F**, Esmon CT. Sepsis and cellular trauma lead to histone mediated organ failure and death. *Hematology Reports.* 2011;3 Supplement s1. Xth International Winter Meeting on Coagulation. Basic, Laboratory and Clinical Aspects of Venous and Arterial Thromboembolic Diseases. April 10-16 2011, Bormio, Italy.
11. Carrieri C, Incampo F, Ammollo CT, **Semeraro F**, Semeraro N and Colucci M. Decreased fibrinolytic resistance of plasma clots containing red blood cells. *J Thromb Haemost.* 2012;10 (6): e21-e22 (O3.8.02). XXIst Congress of the International Society for Fibrinolysis & Proteolysis, July 3-7 2012, Brighton, England.
12. **Semeraro F**, Ammollo CT, Gils A, Declerck PJ and Colucci M. Characterization of two monoclonal antibodies that inhibit the antifibrinolytic but not the anti-inflammatory activity of activated TAFI. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Supplement s2:270-271 (OC 84.5). XXIVth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4 2013, Amsterdam, the Netherlands.
13. Ammollo CT, **Semeraro F** and Simioni P. Histones and DNA in complex synergistically promote plasma coagulation. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Supplement s2:272 (OC 85.2). XXIVth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4 2013, Amsterdam, the Netherlands.
14. **Semeraro F**, Ammollo CT, Tormene D, Colucci M and Simioni P. FIX-Padua increases fibrinolytic resistance through a TAFI-mediated mechanism. *J Thromb Haemost.*

- 2013;11 Supplement s2: 752 (PB 2.72-1). XXIVth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013 Amsterdam, the Netherlands.
15. Tormene D, Ammollo T, **Semeraro F**, Gjergji M, Camerin M, Visentin S, Nardelli G and Simioni P. Plasma thrombin generation and circulating nucleosomes in women with early abortions. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Supplement s2:1103 (PO 218). XXIVth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4 2013, Amsterdam, the Netherlands.
  16. Ammollo CT, **Semeraro F**, Incampo F, Dellanoce C, Paoletti O, Testa S, Colucci M. Enhanced fibrinolysis in patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Res.* 2014;134(S2):S93 (OC-129). XXIII Congresso Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 6-9 Novembre 2014, Milano, Italia.
  17. **Semeraro F**, Ammollo CT, Semeraro N, Colucci M. Histones and DNA differentially impact on the anticoagulant and profibrinolytic activities of heparin, heparin derivatives and dabigatran. *Thromb Res.* 2014;134(S2):S78-S79 (OC-84). XXIII Congresso Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 6-9 Novembre 2014, Milano, Italia.
  18. Ammollo CT, **Semeraro F**, Incampo F, Dellanoce C, Paoletti O, Testa S and Colucci M. Dabigatran but not rivaroxaban or apixaban reduces fibrinolytic resistance in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2015 13 (Suppl. 2):118 (OR065). XXVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25 2015, Toronto, Canada.
  19. **Semeraro F**, Masson S, Caironi P, Ammollo CT, Semeraro N, Panigada M, Fanizza C, Tognoni G, Gattinoni L, Latini R, Colucci M and on behalf of Investigators of the ALBIOS trial. Early measurement of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI (TAFIA) predict outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *J Thromb Haemost.* 2015 13 (Suppl. 2):875 (PO338-WED). XXVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25 2015, Toronto, Canada.
  20. Verrua E, Sala E, Malchiodi E, Ferrante E, Arnaldi G, Trementino L, Tripodi A, **Semeraro F**, Ammollo CT, Colucci M, Padovan L, Chantarangkul V, Peyvandi F, Mantovani G. Procoagulant imbalance in patients with Cushing disease detected by thrombin generation assay is associated with increased levels of neutrophil extracellular trap-related factors. *Endocrine Abstracts.* 2016: 41 (EP3). XVIIIth European Congress of Endocrinology, May 28-31 2016, Munich, Germany.
  21. Ammollo CT, **Semeraro F**, Milella RA, Antonacci D, Incampo F, Semeraro N, Colucci M. Grape intake enhances plasma fibrinolysis and reduces thrombin generation by decreasing the procoagulant activity of circulating microparticles. *Blood Transfus.* 2016; 14 (Suppl 5):s751 (OC071). XXIV Congresso Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 9-12 Novembre 2016, Abano Terme (PD), Italia.
  22. **Semeraro F**, Colucci M, Semeraro N, Ammollo CT. Extracellular histones enhance fibrin degradation by prourokinase in a factor seven activating protease (FSAP)-dependent manner. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1:608 (PB 165). XXVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8-13 2017, Berlin, Germany.
  23. Ammollo CT, **Semeraro F**, Mezzasoma AM, Semeraro N, Gresele P, Colucci M. FVIII-vWF complex displays greater efficiency than vWF-free preparations in restoring thrombin



- generation in hemophilic plasma with inhibitor under conditions of physiological relevance. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1:833 (PB 1970). XXVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8-13 2017, Berlin, Germany.
24. **Semeraro F**, Ammollo CT, Bison E, Banzato A, Pengo V, Colucci M. Increased plasma cell-free DNA (cfDNA) and myeloperoxidase (MPO) and impaired fibrinolysis in high-risk patients with antiphospholipid antibodies (aPL). *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1:1095-6 (PB 1450). XXVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8-13 2017, Berlin, Germany.
25. Ammollo CT, Semeraro N, Colucci M, **Semeraro F**. Extracellular histones stimulate clot retraction and induce resistance to fibrinolysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1:1285 (PB 2229). XXVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8-13 2017, Berlin, Germany.

Fabrizio Semeraro