

**FORMATO EUROPEO
PER IL CURRICULUM
VITAE**



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome LEFKIMMIATIS KONSTANTINOS
Indirizzo Via E. Forcellini 67, 35128, Padova, Italia
Telefono +39 3737142900
Fax +39049 7923250
E-mail konstantinos.lefkimmiatis@unipv.it
Nazionalità Greca
Data di nascita 28/06/1974

ESPERIENZA LAVORATIVA

- Date (da – a) 11/2023 – presente
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia, Pavia, Italia
- Tipo di azienda o settore Università
- Tipo di impiego Professore Ordinario di Fisiologia
- Principali mansioni e responsabilità Insegnamento, attività istituzionali, supervisione, e coordinazione di un gruppo di ricerca

- Date (da – a) 09/2022 – presente
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale Delle Ricerche, Padova, Italia
- Tipo di azienda o settore Ente Pubblico di Ricerca
- Tipo di impiego Associato con incarico di collaborazione
- Principali mansioni e responsabilità Collaboratore al progetto “Fisiologia mitocondriale e neuromuscolare”

- Date (da – a) 07/2019 – 10/2023
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia, Pavia, Italia
- Tipo di azienda o settore Università
- Tipo di impiego Professore Associato di Fisiologia
- Principali mansioni e responsabilità Insegnamento, attività istituzionali, supervisione, e coordinazione di un gruppo di ricerca

- Date (da – a) 12/2016 – presente
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Fondazione per la ricerca biomedica avanzata ETS, Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM), Padova, Italia
- Tipo di azienda o settore Fondazione di Ricerca ETS
- Tipo di impiego Coordinatore di Gruppo di Ricerca (PI)
- Principali mansioni e responsabilità Attività istituzionali, supervisione e coordinazione di un gruppo di ricerca

- Date (da – a) 12/2016 – 06/2019
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale Delle Ricerche, Padova, Italia
- Tipo di azienda o settore Ente Pubblico di Ricerca
- Tipo di impiego Ricercatore a tempo indeterminato
- Principali mansioni e responsabilità Attività istituzionali, supervisione e coordinazione di un gruppo di ricerca

Il sottoscritto Konstantinos Lefkimmiatis ai sensi degli art.46 e 47 DPR 445/2000, consapevole delle sanzioni penali previste dall'art.76 del DPR 445/2000 e successive modificazioni ed integrazioni per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci, dichiara sotto la propria responsabilità che le informazioni riportate nel seguente curriculum vitae, corrispondono a verità

- Date (da – a) 03/2013 – 12/2016
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Dipartimento di Fisiologia, Anatomia e Genetica, Università di Oxford, Oxford, UK
- Tipo di azienda o settore Università
- Tipo di impiego Docente (Intermediate Fellow)
- Principali mansioni e responsabilità Insegnamento, attività istituzionali, supervisione e coordinazione di un gruppo di ricerca

- Date (da – a) 12/2010 – 02/2013
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston USA
- Tipo di azienda o settore Università
- Tipo di impiego Docente (Instructor in Surgery)
- Principali mansioni e responsabilità Insegnamento, supervisione, attività istituzionali e di ricerca (coordinamento di progetti)

- Date (da – a) 04/2006 – 11/2010
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston USA
- Tipo di azienda o settore Università
- Tipo di impiego Ricercatore post dottorato
- Principali mansioni e responsabilità Ricerca e supervisione

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

- Date (da – a) 10/2002 – 04/2006
- Nome e tipo di istituto di istruzione Università Degli Studi di Bari
- Principali materie Biologia Molecolare, Genetica, Fisiologia
- Qualifica conseguita Dottorato di Ricerca
- Livello nella classificazione nazionale (se pertinente) Dottorato / Post-laurea

- Date (da – a) 10/1993 – 03/2001
- Nome e tipo di istituto di istruzione Università Degli Studi di Bari
- Principali materie Biologia, indirizzo Biomolecolare
- Qualifica conseguita Laurea in Biologia (ciclo unico quinquennale)
- Livello nella classificazione nazionale (se pertinente) Laurea

- Date (da – a) 09/1989 – 07/1992
- Nome e tipo di istituto di istruzione Prima scuola superiore di Kerkyra (Corfù)-Grecia
- Principali materie Orientamento Scientifico (Biologia, Chimica, Fisica, Matematica)
- Qualifica conseguita Diploma scuola superiore

CAPACITÀ E COMPETENZE PERSONALI

MADRELINGUA

ALTRE LINGUE

- Capacità di lettura
- Capacità di scrittura
- Capacità di espressione orale

GRECO

ITALIANO (LAUREA, DOTTORATO DI RICERCA E LAVORO IN ITALIANO)

Eccellente (C1)

Eccellente (C1)

Eccellente (C1)

- Capacità di lettura
- Capacità di scrittura
- Capacità di espressione orale

PATENTE

ATTIVITÀ DI RICERCA

SETTORI SCIENTIFICI

PROGETTI ATTIVI

INGLESE (10 ANNI DI LAVORO / INSEGNAMENTO IN UNIVERSITÀ ANGLOSASSONI)

Eccellente (C1)

Eccellente (C1)

Eccellente (C1)

Patente B

FISIOLOGIA CELLULARE, CASCATE DI SEGNALAZIONE INTRACELLULARE, FISIOLOGIA CARDIOVASCOLARE, FISIOLOGIA DEI TUMORI

STUDIO DELLE VIE DI SEGNALE DEI SECONDI MESSAGGERI (cAMP E CALCIO)

Il mio gruppo utilizza tecniche innovative di microscopia a fluorescenza su cellule vive (Fluorescence Resonance Energy Transfer- FRET) per studiare i meccanismi molecolari alla base della specificità di azione dei segnali di cAMP e Ca²⁺. Gli studi più recenti si incentrano sul ruolo funzionale delle fosfatasi, enzimi che contrastano le chinasi (in particolare la protein chinasi A (PKA) e la chinasi Ca²⁺/Calmodulina-dipendente (CaMKII), attivate rispettivamente da cAMP e Ca²⁺). Il mio laboratorio ha contribuito alla comprensione dell'importanza funzionale della distribuzione nello spazio subcellulare dei secondi messaggeri. Utilizzando cellule cardiache e muscolari primarie come modello fisiologico, studiamo come vengono percepite e trasdotte le variazioni spazio-temporali di secondi messaggeri in risposta a stimolazione recettoriale (β -adrenergica, colinergica, etc.) (Burdyga et. al. PNAS (2018); Grisan et.al. Prog Biophys Mol Biol (2019)). Una seconda linea di indagine è incentrata sullo studio dei meccanismi molecolari attraverso cui diversi effettori del cAMP sono funzionalmente disaccoppiati nello spazio subcellulare e su come questi eventi vengono decifrati e integrati nella fisiologia della cellula (Grisan et. al. CDD 2021; Iannucci et. al. Autophagy 2021).

STUDIO DELLE MODALITÀ DI INTEGRAZIONE DEI SEGNALI NEL NUCLEO

*Partendo dalla nostra scoperta che l'asse cAMP/PKA non è attiva nel nucleo di cardiomiociti (Burdyga et. al. PNAS (2018)) ci siamo focalizzati sulle modalità attraverso cui il nucleo percepisce e converte in funzione le variazioni di segnali di cAMP. Attraverso questi studi abbiamo scoperto che la frazione nucleare di EPAC1 (Exchange Protein Activated by cAMP 1, l'altro effettore centrale di cAMP) risponde a incrementi di cAMP formando condensati nucleari. Utilizzando tecniche di sequenziamento di RNA e di microscopia a fluorescenza abbiamo dimostrato che i condensati nucleari di EPAC1 inducono l'espressione di cluster specifici di geni in risposta a segnali di cAMP. Questo studio è nella seconda fase di revisione su "Nature Communications" (NCOMMS-22-09789-T) (prestampa: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1428158/v1>). La sovra-espressione di EPAC1 è un predittore di prognosi sfavorevole nei pazienti oncologici; conseguentemente la ricerca del gruppo si sta focalizzando sullo studio dei meccanismi molecolari alla base di questo fenomeno. Questo progetto è finanziato dalla **Fondazione AIRC** per la ricerca sul cancro **Investigator Grant (grant # IG 2021 ID 26140)** (Lefkimmatis: PI).*

STUDIO DEI MECCANISMI DI COMUNICAZIONE TRA MITOCONDRI E NUCLEO

La relazione tra nucleo e mitocondri è cruciale per l'omeostasi metabolica e, più in generale, cellulare. Infatti, questi due organelli si scambiano continue informazioni in modo da coordinare le loro funzioni. Il mio gruppo è interessato all'identità e ai ruoli delle cascate di segnalazione coinvolte nella comunicazione nucleo-mitocondri, ma anche all'importanza della distribuzione spazio-temporale relativa dei due organelli in questo fenomeno. Stiamo sviluppando una serie di sensori per il rilevamento di segnali mitocondriali e

*nucleari che possono essere usati sia in cellule vive che in organelli isolati ed inseriti in matrici di ispirazione naturale sviluppati dalla nostra collaboratrice Brigitte Städler dell'Università di Aarhus. L'effetto trascrizionale sarà invece studiato dal nostro collaboratore Nikos Daskalakis dell'Università di Harvard. Questo progetto è finanziato dall'International **Human Frontier Science Program Organization (grant # HFSP RGP0024-2022)** (Lefkimiatis: PI e coordinatore internazionale).*

PUBBLICAZIONI
(37)

Noè R, Inglese N, Romani P, Serafini T, Paoli C, Calciolari B, Fantuz M, Zamborlin A, Surdo NC, Spada V, Spacci M, Volta S, Ermini ML, Di Benedetto G, Frusca V, Santi C, **Lefkimiatis K**, Dupont S, Voliani V, Sancineto L, Carrer A. Organic Selenium induces ferroptosis in pancreatic cancer cells. **Redox Biol.** **2023** Dec;68:102962. doi: 10.1016/j.redox.2023.102962

Iannucci LF, D'Erchia AM, Picardi E, Bettio D, Conca F, Surdo NC, Di Benedetto G, Musso D, Arrigoni C, Lolicato M, Vismara M, Grisan F, Salviati L, Milanese L, Pesole G, **Lefkimiatis K**. Cyclic AMP induces reversible EPAC1 condensates that regulate histone transcription. **Nat Commun.** **2023** Sep 8;14(1):5521. doi: 10.1038/s41467-023-41088-x.

Faris P, Rumolo A, Tapella L, Tanzi M, Metallo A, Conca F, Negri S, **Lefkimiatis K**, Pedrazzoli P, Lim D, Montagna D, Moccia F. Store-Operated Ca²⁺ Entry Is Up-Regulated in Tumour-Infiltrating Lymphocytes from Metastatic Colorectal Cancer Patients. **Cancers (Basel).** **2022** Jul 7;14(14):3312. doi: 10.3390/cancers14143312.

Li D, Liu K, Davis H, Robertson C, Neely OC, Tarafdar A, Li N, **Lefkimiatis K**, Zaccolo M, Paterson DJ. Abnormal Cyclic Nucleotide Signaling at the Outer Mitochondrial Membrane in Sympathetic Neurons During the Early Stages of Hypertension. **Hypertension.** **2022** May 4. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18882

Regazzo D, Bertazza L, Galletta E, Barollo S, Mondin A, Zovato S, Iacobone M, Zilio E, Scaroni C, Radu CM, Di Benedetto G, Mian C, **Lefkimiatis K**, Occhi G. The GIP/GIPR axis in medullary thyroid cancer: clinical and molecular findings. **Endocr Relat Cancer.** **2022** Apr 29;29(5):273-284. doi: 10.1530/ERC-21-0258.

Pati R, Palazzo C, Valente O, Abbrescia P, Messina R, Surdo NC, **Lefkimiatis K**, Signorelli F, Nicchia GP, Frigeri A. The Readthrough Isoform AQP4ex Is Constitutively Phosphorylated in the Perivascular Astrocyte Endfeet of Human Brain. **Biomolecules.** **2022** Apr 25;12(5):633. doi:10.3390/biom12050633.

Grisan F, Iannucci LF, Surdo NC, Gerbino A, Zanin S, Di Benedetto G, Pozzan T, **Lefkimiatis K**. PKA compartmentalization links cAMP signaling and autophagy. **Cell Death Differ.** **2021** Mar 19. doi: 10.1038/s41418-021-00761-8. Online ahead of print.

Iannucci LF., Di Benedetto G., **Lefkimiatis K**. PRKA/PKA signals and autophagy: space matters. **Autophagy.** **2021** 17(6):1563-1564.

Westensee IN, Brodzkij E, Qian X, Marcelino TF, **Lefkimiatis K**, Städler B. Mitochondria Encapsulation in Hydrogel-Based Artificial Cells as ATP Producing Subunits. **Small.** **2021** Jun;17(24):e2007959. doi: 10.1002/smll.202007959. Epub 2021 May 10.

Trevellin E, Granzotto M, Host C, Grisan F, De Stefani D, Grinzato A, **Lefkimiatis K**, Pagano C, Rizzuto R, Vettor R. A Novel Loss of Function Melanocortin-4-Receptor Mutation (MC4R-F313Sfs*29) in Morbid Obesity. **J Clin Endocrinol Metab.** **2021** Mar 8;106(3):736-749. doi: 10.1210/clinem/dgaa885.

Grisan F, Spacci M, Paoli C, Costamagna A, Fantuz M, Martini M, **Lefkimiatis K***, Carrer A*. Cholesterol Activates Cyclic AMP Signaling in Metaplastic Acinar Cells. **Metabolites.** **2021** Feb 26;11(3):141. doi: 10.3390/metabo11030141. *corresponding

Di Benedetto G, Iannucci LF, Surdo NC, Zanin S, Conca F, Grisan F, Gerbino A, **Lefkimmiatis K**. Compartmentalized Signaling in Aging and Neurodegeneration. **Cells**. 2021 Feb 22;10(2):464. doi: 10.3390/cells10020464.

Di Benedetto G, **Lefkimmiatis K**, Pozzan T. The basics of mitochondrial cAMP signalling: Where, when, why. **Cell Calcium**. 2021 Jan;93:102320. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102320. Epub 2020 Nov 22.

Faris P, Ferulli F, Vismara M, Tanzi M, Negri S, Rumolo A, **Lefkimmiatis K**, Maestri M, Shekha M, Pedrazzoli P, Guidetti GF, Montagna D, Moccia F. Hydrogen Sulfide-Evoked Intracellular Ca²⁺ Signals in Primary Cultures of Metastatic Colorectal Cancer Cells. **Cancers (Basel)**. 2020 Nov 11;12(11):3338. doi: 10.3390/cancers12113338.

Lefkimmiatis K, Grisan F, Iannucci LF, Surdo NC, Pozzan T, Di Benedetto G. Mitochondrial communication in the context of aging. **Aging Clinical and Experimental Research**. 2020 Jan 10. doi: 10.1007/s40520-019-01451-9

Grisan F, Burdyga A, Iannucci LF, Surdo NC, Pozzan T, Di Benedetto G, **Lefkimmiatis K**. Studying β_1 and β_2 adrenergic receptor signals in cardiac cells using FRET-based sensors. **Prog Biophys Mol Biol**. 2019 Jun 29. pii: S0079-6107(19)30060-4. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.06.001.

Burdyga A, Surdo N, Monterisi S, Di Benedetto G, Grisan F, Penna L, Pellegrini L, Bortolozzi M, Swietach P, Pozzan T*, **Lefkimmiatis K***. Phosphatases control PKA dependent functional microdomains at the outer mitochondrial membrane. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2018 115(28) : E6497-E6506. * Corresponding

Di Benedetto G, Gerbino A, **Lefkimmiatis K**. Shaping mitochondrial dynamics: The role of cAMP signalling. **Biochem Biophys Res Commun**. 2018 500(1):65-74.

Pendin D, Greotti E, **Lefkimmiatis K**, Pozzan T. Exploring cells with targeted biosensors. **J Gen Physiol**. 2017 Jan;149(1):1-36. doi: 10.1085/jgp.201611654.

Filadi R, Basso E, **Lefkimmiatis K**, Pozzan T. Beyond Intracellular Signalling: The Ins and Outs of Second Messengers Microdomains. **Adv Exp Med Biol**. 2017 ;981:279-322. doi: 10.1007/978-3-319-55858-5_12.

Larsen HE, **Lefkimmiatis K**, Paterson DJ. Sympathetic neurons are a powerful driver of myocyte function in cardiovascular disease. **Sci Rep**. 2016 Dec 14;6:38898. doi: 10.1038/srep38898

Larsen HE, Bardsley EN, **Lefkimmiatis K**, Paterson DJ. Dysregulation of neuronal Ca²⁺ channel linked to heightened sympathetic phenotype in prohypertensive states. **Journal of Neuroscience**; 2016 Aug 17;36(33):8562-73

Richards M, Lomas O, Jalink K, Vaughan-Jones RD, **Lefkimmiatis K**, Swietach P. Intracellular tortuosity underlies slow cAMP diffusion in adult ventricular myocytes. **Cardiovascular Research**; 2016 Jun 1;110(3):395-407

Zoccarato A, Surdo NC, Aronsen JM, Fields LA, Mancuso L, Dodoni G, Stangherlin A, Livie C, Jiang H, Sin YY, Gesellchen F, Terrin A, Baillie GS, Nicklin SA, Graham D, Szabo-Fresnais N, Krall J, Vandeput F, Movsesian M, Furlan L, Corsetti V, Hamilton GM, **Lefkimmiatis K**, Sjaastad I, Zaccolo M. Cardiac Hypertrophy Is Inhibited by a Local Pool of cAMP Regulated by Phosphodiesterase 2. **Circulation Research**; 2015 Sep 25;117(8):707-19

Burdyga A & **Lefkimmiatis K**. Simultaneous assessment of cAMP signalling events in different cellular compartments using FRET-based reporters. **Methods in Molecular Biology**; 2015; 1294:1-12. doi: 10.1007/978-1-4939-2537-7_1.

Lefkimmiatis K and Zaccolo M. cAMP signaling in subcellular compartments. **Pharmacology & Therapeutics**, 2014 Sep;143(3):295-304.

Kovacs Z, Schacht T, Herrmann AK, Albrecht P, **Lefkimiatis K**, Methner A. Protein kinase inhibitor β enhances the constitutive activity of G-protein-coupled zinc receptor GPR39. **Biochemical Journal**. 2014 Aug 15;462(1):125-32.

Lefkimiatis K. cAMP signalling meets mitochondrial compartments. **Biochemical Society Transactions**. 2014 Apr1;42(2): 265-69.

Lefkimiatis K, Leronna D, Hofer AM*. The inner and outer compartments of mitochondria are sites of distinct cAMP/PKA signaling dynamics. **Journal of Cell Biology**. 2013 Aug5;202(3):453-62.

* Corresponding author.

Evaluated and recommended by FACULTY OF 1000.

Maiellaro I, **Lefkimiatis K**, Moyer M.P, Curci S, Hofer A.M. Termination and activation of store-operated cyclic AMP production. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. 2012 Jun 11. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01592.x.

Roy J*, **Lefkimiatis K***, Moyer M.P, Curci S, Hofer A.M. The ω -3 fatty acid eicosapentaenoic acid elicits cAMP generation in colonic epithelial cells via a "store-operated" mechanism. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. 2010 sep;299(3):G715-22. *Equal Contribution

Driscoll JJ, Pelluru D, **Lefkimiatis K**, Fulciniti M, Prabhala RH, Greipp PR, Barlogie B, Tai Y, Anderson KC, Shaughnessy JD, Annunziata CM, Munshi NC. The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome. **Blood**. 2010 Apr 8; 115(14):2827-34.

Lefkimiatis K*, Caratozzolo MF*, Merlo P, D'Erchia AM, Navarro B, Levrero M, Sbisa' E, Tullo A. p73 and p63 sustain cellular growth by transcriptional activation of cell cycle progression genes. **Cancer Research**. 2009 Nov 15;69(22):8563-71. * Equal Contribution

Lefkimiatis K, Moyer MP, Curci S, Hofer AM. "cAMP Sponge": a Buffer for Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate. **PLoS ONE**. 2009 Nov 3;4(11):e7649.

Lefkimiatis K, Srikanthan M, Maiellaro I, Moyer MP, Curci S, Hofer AM. Store-operated cyclic AMP signaling mediated by STIM1. **Nature Cell Biology**. 2009 Apr;11(4):433-442.

News and Views commentary written by James W. Putney, Jr.

Evaluated and recommended by FACULTY OF 1000.

Hofer AM, **Lefkimiatis K**. Extracellular calcium and cAMP: second messengers as "third messengers"? **Physiology**. 2007 Oct; 22:320-7.

Horner DS, **Lefkimiatis K**, Reyes A, Gissi C, Saccone C, Pesole G. Phylogenetic analyses of complete mitochondrial genome sequences suggest a basal divergence of the enigmatic rodent *Anomalurus*. **BMC Evol Biol**. 2007 Feb 8(7): 16.

D'Erchia AM, Tullo A, **Lefkimiatis K**, Saccone C, Sbisa E. The fatty acid synthase gene is a conserved p53 family target from worm to human. **Cell Cycle**. 2006 Apr; 5(7):750-8.

Sbisa E, Mastropasqua G, **Lefkimiatis K**, Caratozzolo MF, D'Erchia AM, Tullo A. Connecting p63 to cellular proliferation: the example of the ADA target gene. **Cell Cycle**. 2006 Jan;5(2):205-12

EDITORIALE
(GUEST EDITOR)

Vlamos P, **Lefkimiatis K**, Cocianu C, State L, Luo Z. Artificial Intelligence Applications in Biomedicine. **Advances in Artificial Intelligence 2013**, Article ID 219137.

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/219137>

CONTRIBUTI A CONGRESSI
(CHAIRMAN DI SESSIONE)

2022: Chairman (Simposio 1): "Cardiac Function and Dysfunction", 6° Forum Nazionale della Società Italiana Ricerche Cardiovascolari (SIRC), Bari 01/07/2022.
2022: Chairman (Sessione 4): "Studying localized signalling: methodologies and implications", Summer School "PhYsiology and Biophysics of Water Ion Channels" (SPYWATCH 2.0), Università degli studi di Bari, Bari, Italia 18-23/07/2022.
2017: Chairman (Sessione 3): "Organelle metabolism and signaling", Padua-Mit-Innsbruck "Mitochondrial Conference", 12-14 September 2017.

RELATORE

2019: Relatore su invito, XXII Congresso Società Italiana di Ricerche Cardiovascolari (SIRC), Imola Italia, 6-8/11/2019.

Titolo: Phosphatases in shaping cAMP microdomains: lessons from the cardiovascular System

2019: Relatore su invito (Keynote Speaker), Dutch Neuroscience Meeting, sessione su "Cyclic AMP nanodomain scaffolds: From basic science to translational models of neurodegeneration", Lunteren, Olanda 20-21/06/2019.

Titolo: Phosphodiesterases & Phosphatases in cAMP signalling: Positive roles for negative regulators

2017: Relatore su invito, Mini-Symposium in Mitochondrial Physiology, Università di Mainz, Mainz, Germania 22/03/2017

Titolo: Cyclic AMP and cell death new insights to an old story

2016: Relatore su invito, MiTOX annual meeting in Mitochondrial Physiology, Oxford, UK, 1-2/12/2016.

Titolo: Phosphatases are key determinants of compartmentalised cAMP/PKA signalling at the Outer Mitochondrial Membrane

2014: Relatore su invito, Gordon Conference "Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases" Mount Holyoke College South Hadley, MA, USA 1-6/06/2014.

Titolo: The Outer Mitochondrial Membrane of Cardiac Myocytes Hosts a Privileged cAMP Signalling Cascade

2013: Relatore su invito, Biochemical Society meeting on "Targeting Cyclic AMP Signalling to Combat Cardiovascular Diseases". Charles Darwin House, London, UK 09/12/2013.

Titolo: Phosphatases shape mitochondrial cAMP signalling in cardiac myocytes.

2013: Relatore su invito, BHF Centre of Research Excellence annual meeting, Balliol College, Oxford, UK, 08-10/09/2013.

Titolo: Persistent PKA signalling at the outer mitochondrial membrane of cardiac myocytes.

2012: Relatore su invito, Society of General Physiologists symposium in Mitochondrial Physiology and Medicine, Woods Hole, MA, USA September 7-11.

Titolo: Assessment of cAMP-dependent PKA activity in specific mitochondrial compartments

2011: Relatore su invito, COBRE Centre for Cancer Research Development Annual Symposium, Providence, RI, USA February 20-21.

Titolo: Persistent PKA signalling at the outer mitochondrial membrane.

2009: Relatore su invito, Biophysical Society 53rd Annual Meeting, Boston (MA), USA, 28-04/03/2009

Titolo: "cAMP Sponge": a Buffer for Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate.

ABSTRACTS
(SOLO COME PI, ULTIMI 10 ANNI)

2022: Conca F, Di Benedetto G, Iannucci L. F, Surdo N. C, Milano S, Steffan D, Scorrano L, Gerbino A, Sandri M, Bottinelli R, [Lefkimiatis K.](#) Investigating the basis of nuclear PKA regulation with targeted FRET-based sensors. 6° Forum Nazionale della Società Italiana Ricerche Cardiovascolari (SIRC), Bari 01/07/2022. [Premio per la migliore presentazione orale.](#)

2022: Conca F, Di Benedetto G, Iannucci L. F, Surdo N. C, Milano S, Steffan D, Paoli C, Ciciliot S, Scorrano L, Gerbino A, Sandri M, Carrer A, Bottinelli R, [Lefkimiatis K](#). Studying Nuclear Signalling Events in Skeletal Muscle Fibers. 72° Congresso Società Italiana di Fisiologia (SIF), Bari 14-16/09/2022. [Premio per la migliore presentazione di poster](#)

2021: Iannucci LF, Bettio D, Pesole G, Di Benedetto G and [Lefkimiatis K](#). The cAMP effector EPAC1 forms nuclear condensates and affects transcription. Cell Symposia on Biological Assemblies: Phase Transition and More. November 1-3, 2021 (OnLine causa SARS-CoV-2).

2021: Conca F, Iannucci LF, Surdo NC, Di Benedetto G and [Lefkimiatis K](#). PKA and nuclear structure: formulating a novel hypothesis for Cushing syndrome-generating PKA mutations. XXIII national congress of Italian society on Cardiovascular Research (SIRC), Imola October 28- 30, 2021. [Premio per la migliore presentazione di poster](#)

2019: Iannucci LF, Grisan F, Quoti Tubi L, Scorrano L, Di Benedetto G, Piazza F, [Lefkimiatis K](#). Spatiotemporal coordination of nuclear cAMP signals via EPAC1. Joint meeting FEPS-SIF 2019 Bologna 10-13 September 2019

2019: Grisan F, Iannucci LF, Surdo NC, Di Benedetto G, [Lefkimiatis K](#). PKA signalling cascade regulation in cancer. Joint meeting FEPS-SIF 2019 Bologna 10-13 September 2019

2016: Burdyga A, Surdo NC, Monterisi S, Brescia M, Zacco M and [Lefkimiatis K](#). Phosphatases shape cAMP signalling in cardiac myocytes. MiTOX symposium, December 3rd, 2016 Oxford. [Selezionato per presentazione orale](#)

2015: Burdyga A, Surdo NC, Monterisi S, Zacco M, Swietach P, [Lefkimiatis K](#). Phosphatases participate in the regulation of cAMP signaling microdomains. Biochemical Society meeting on "Organelle Crosstalk in Membrane Dynamics and Cell Signalling". 26-29 October 2015 Carlton Hotel, Edinburgh, UK.

2014: Burdyga A, Valletti A, Zacco M and [Lefkimiatis K](#). Role of local cAMP signalling in the regulation of non-apoptotic programmed cell death. CRE BHF annual symposium, September 16th, 2014 Oxford. [Premio per la migliore presentazione di poster](#)

2014: Burdyga A, Surdo NC, Zacco M and [Lefkimiatis K](#). The outer mitochondrial membrane of cardiac myocytes hosts a privileged cAMP signalling cascade. Gordon Conference on "Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases". Mount Holyoke College South Hadley, MA June 1-6, 2014. [Selezionato per presentazione orale](#).

2013: Burdyga A, Surdo NC, Zacco M and [Lefkimiatis K](#). Persistent PKA signalling at the outer mitochondrial membrane of cardiac myocytes. Biochemical Society meeting on "Targeting Cyclic AMP Signalling to Combat Cardiovascular Diseases". Charles Darwin House, London, UK December 9th 2013. [Selezionato per presentazione orale](#).

ABILITAZIONE NAZIONALE

Settore concorsuale: 05/D1 - FISILOGIA
Fascia: I
Validità: 31/01/2032

Settore concorsuale: 05/D1 - FISILOGIA
Fascia: II
Validità: 04/04/2027

Settore concorsuale: 05/F1 - BIOLOGIA APPLICATA
Fascia: II
Validità: 04/04/2027

**MEMBRO DI SOCIETÀ
SCIENTIFICHE**

Società Italiana di Fisiologia (SIF): Socio dal 2021 (#201552)
Società Italiana di Ricerche Cardiovascolari (SIRC): Socio dal 2021

**DIDATTICA
CORSI DI LAUREA**

2020 - presente: Corso di Studi: Medicina e Chirurgia (LM) corso Golgi in italiano
Attività Didattica: Fisiologia Umana [500312]
Insegnamento: Sistema Endocrino

2020 - presente: Corso di Studi: Medicina e Chirurgia (LM) corso Harvey in inglese
Attività Didattica: Functions of the body [506512]
Insegnamento: Fisiologia Cellulare, Sistema Endocrino, Sistema Renale

2020 - presente: Corsi di Studi: Logopedia (abilitante alla professione sanitaria di logopedista) (L); Fisioterapia (abilitante alla professione sanitaria di fisioterapista) (L); Tecnica della riabilitazione psichiatrica (abilitante alla professione sanitaria di tecnico della riabilitazione psichiatrica) (L), Terapia della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (abilitante alla professione sanitaria di terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva) (L); Terapia occupazionale (abilitante alla professione sanitaria di terapeuta occupazionale) (L)
Attività Didattica: Fisiopatologia e Nozioni di Primo Soccorso [503564]
Insegnamento: Fisiologia (Principi)

2020 - presente: Corso di Studi: Biotecnologie Mediche e Farmaceutiche (LM)
Attività Didattica: Meccanismi Regolatori Dei Segnali Cellulari nelle Fisiopatologie [509293]
Insegnamento: Fisiologia Sperimentale e vie di segnalazione cellulare

INCARICHI ISTITUZIONALI

2023 - : Membro: Consiglio scientifico bibliotecario di Medicina Biblioteca di Area medica "Adolfo Ferrata". Il consiglio ha potere decisionale sugli investimenti per acquisto di riviste e programmi utili agli studenti e ricercatori dell'Università di Pavia.

2022 - : Membro: Piattaforma Congiunta Università di Pavia/Policlinico San Matteo, Pavia. Accordo quadro Università di Pavia – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Piattaforma congiunta per la programmazione integrata e lo svolgimento sinergico di progetti o programmi di ricerca comuni.

2022 - : Membro in qualità di rappresentante dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM): Gruppo di accreditamento e valutazione (GAV) corso in "Medical Biotechnologies" dell'Università di Padova. Il gruppo discute gli obiettivi formativi del corso, degli sbocchi occupazionali e delle possibilità lavorative dei laureati.

2021 - 2022: Membro: Gruppo di lavoro - Formazione in Medicina, Facoltà di Medicina, Corso Golgi, Università di Pavia. Questo gruppo di lavoro propone e discute nuove modalità e prospettive di insegnamento e integrazione per aggiornare e migliorare l'insegnamento delle materie nella facoltà di Medicina e l'esperienza didattica degli studenti.

2021 - : Membro del Consiglio Didattico, scuola di specializzazione in medicina dello sport e dell'esercizio fisico - Università di Pavia.

2020 - : Membro del Consiglio Didattico, Medicina e Chirurgia (LM) corso Golgi in italiano - Università di Pavia.

2020 - : Membro del Consiglio Didattico, Medicina e Chirurgia (LM) corso Harvey in inglese - Università di Pavia.

2020 - : Membro del Consiglio Didattico, Logopedia (abilitante alla professione sanitaria di logopedista) (L); Fisioterapia (abilitante alla professione sanitaria di fisioterapista) (L); Tecnica della riabilitazione psichiatrica (abilitante alla professione sanitaria di tecnico della riabilitazione psichiatrica) (L), Terapia della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (abilitante alla professione sanitaria di terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva) (L); Terapia occupazionale (abilitante alla professione sanitaria di terapeuta occupazionale) (L) - Università di Pavia.

2020 - : Membro del Consiglio Didattico, Biotecnologie Mediche e Farmaceutiche (LM) - Università di Pavia.

2020 - : Membro del Collegio del Dottorato in Translational Medicine (DOT1722935). Partecipazione alle commissioni di selezione e reclutamento e alle commissioni di valutazione finale (come membro interno). Partecipazione allo sviluppo di curriculum formativi. Supervisione di 3 dottorandi: Muhammad Ali Muslimani (2020-2022), Filippo Conca (2021-2024), Doruk Kaan Bayburtlu (2022 - 2025).

2020 - : Membro (rappresentante Bio09) del Gruppo Lavoro-Ricerca, Dipartimento di Medicina Molecolare - Università di Pavia. Il Gruppo di Lavoro Ricerca (GLR) discute le proposte sull'utilizzo dei fondi dipartimentali in relazione alle direzioni delle tematiche di ricerca del dipartimento. Inoltre, discute le strategie di reclutamento e di acquisto di strumentazioni strategiche.

2019 - : Membro del Collegio docenti del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Pavia. Partecipo al processo di valutazione e reclutamento di nuovi membri del dipartimento. Membro votante per la collocazione dei fondi del dipartimento. Partecipo allo sviluppo di curricula formativi per i postdocs.

2019 - : Membro del Gruppo per gli Affari Esterni del VIMM: Il gruppo composto da 3 membri si occupa delle iniziative di divulgazione scientifica dell'istituto, nonché di selezionare e contattare scienziati esterni, invitandoli a tenere seminari per la formazione dei membri junior (budget 8.000,00€). Si occupa inoltre, in qualità di commissione giudicatrice, della gestione dei premi annuali per gli studenti ed i postdoc dell'istituto (Premio Manzin, Budget 10.000,00€).

2017 - : Membro del consiglio scientifico, Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM), Padova. Membro votante per la destinazione dei fondi provenienti dalla fondazione per la ricerca biomedica avanzata (Budget annuale 150.000,00€) e per il reclutamento di nuovi PI.

2013 – 2016: Membro del Collegio docenti del Dipartimento di Fisiologia Anatomia e Genetica dell'Università di Oxford. Ho partecipato al processo di valutazione e reclutamento di nuovi membri del dipartimento. Membro votante per la destinazione dei fondi del dipartimento. Inoltre, ho partecipato allo sviluppo di curricula formativi per i postdocs.

2013 – 2016: Membro del Collegio di dottorato del Dipartimento di fisiologia anatomia e genetica dell'Università di Oxford. Ho fatto parte delle commissioni per la selezione di studenti di dottorato e ho partecipato allo sviluppo dei curricula formativi dei candidati DPhil in Fisiologia, Anatomia e Genetica (Equivalentente corso di dottorato).

IMPEGNO SOCIALE
DIVULGAZIONE (TERZA MISSIONE)
COMUNICAZIONI ORALI

09/2021: Presentazione divulgativa, Notte Dei Ricercatori, Palazzo Bo, Università di Padova
Titolo: Il linguaggio cellulare: dove quando e perché

05/2021: Presentazione divulgativa, Club Lions Padova Host, Padova.
Titolo: Segnali cellulari e tumore del Pancreas

10/2020: Intervista a due, Galileo Festival dell'innovazione, Caffè Pedrocchi, Padova
Titolo: Il viaggio di una scoperta dal bancone di laboratorio al letto del paziente.

02/2020: Presentazione divulgativa agli studenti della classe 3^a (scuola primaria) del Secondo Istituto Comprensivo Statale "Ardigò" di Padova.
Titolo: Usare la luce per studiare le cellule

05/2019: Presentazione divulgativa, "Pint of Science", Padova
Titolo: Illuminare il linguaggio cellulare: dove quando e perché

ARTICOLI GIORNALISTICI

04/2022: Intervista di divulgazione scientifica. Giornale Nazionale Greco "Ελεύθερος Τύπος"

03/2022: Commento divulgativo sul progetto finanziato da fondi Human Frontier. Quotidiano Nazionale "Il Giorno".
Titolo: "Spiare il microcosmo cellulare" ateneo premiato.

03/2022: Commento divulgativo sul progetto finanziato da fondi Human Frontier. Quotidiano "Prima Pavia".

Titolo: "Spiare il microcosmo cellulare, il prof Lefkimmiatis dell'Università di Pavia si aggiudica lo Human Frontier Science Program Award".

04/2021: Articolo divulgativo. Quotidiano "Il Mattino di Padova" sul manoscritto Grisan et.al. 2021 Cell Death and Differentiation.

Titolo: Al VIMM studio sul PKA apre a nuove terapie

11/2019: Articolo divulgativo. Quotidiano "Il Gazzettino", Padova.

Titolo: I traduttori della lingua delle cellule

INTERNAZIONALIZZAZIONE

07/2023 – 08/2023: Progetto Formativo, Centro per l'impegno strategico globale (GLOBEC) "Pavia – Stati Uniti".

Istituzione USA: Università di Harvard

Fondi: 3.500,00€

Titolo Progetto: Developing a workflow for studying mitochondria to nucleus communication

Scopo Progetto: Il Prof. Lefkimmiatis lavorerà presso il laboratorio del Prof. Nicos Daskalakis per 1 mese, con lo scopo di sviluppare e consolidare una piattaforma collaborativa incentrata sulla formazione multidisciplinare e scambio di studenti di dottorato e borsisti post-dottorato tra le due istituzioni (Università di Pavia e Harvard) con l'obiettivo di studiare i segnali cellulari coinvolti nella comunicazione mitocondri-nucleo e il loro coinvolgimento in malattie degenerative.

FELLOWSHIPS

PERSONALI

03/2013 – 02/2016: Intermediate Fellowship British Heart Foundation Centre of Research Excellence, Oxford, UK.

07/2008 – 06/2010: Post-doctoral Fellowship (American Heart Association).

11/2002 – 10/2005: PhD training fellowship del Ministero dell'Università, della Scienza e della Scienza Ricerca Tecnologica (M.U.R.S.T.)

06/2002 – 10/2002: Pre-doctoral Research fellowship finanziata dall'Università degli studi di Bari (riservata a laureati non Italiani)

FELLOWSHIPS

COME SUPERVISORE

2022: AIRC Borsa di Studio (Postdoctoral Fellowship) "**Le Falchette di AIRC**" (#ID 27948).

Agenzia: Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro.

Fondi Progetto: 35.000,00€/anno

Fellow: Liliana F. Iannucci (rinunciato per incompatibilità con i fondi Seal of Excellence)

Ruolo Lefkimmiatis: Supervisore (PI)

2022: Finanziamento di progetti presentati da giovani ricercatori che hanno ottenuto il "Seal of Excellence" a seguito della partecipazione a bandi Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowships (PNRR) Missione 4 "Istruzione e Ricerca")

Agenzia: Ministero dell'Università e della Ricerca.

Fondi Progetto: 150.000,00€

Fellow: Liliana F. Iannucci

Ruolo Lefkimmiatis: Supervisore

2019: Borsa di studio Veronesi (Postdoctoral Fellowship).

Agenzia: Fondazione Umberto Veronesi

Fondi Progetto: 28.500,00€

Fellow: Nicoletta C. Surdo

Ruolo Lefkimmiatis: Supervisore (PI)

ESPERIENZA VALUTATIVA

REVISORE RIVISTE SCIENTIFICHE

- Function (ISSN 2314-8888) (2022 -)
- Frontiers in Physiology (ISSN 1664-042X) (2021 -)
- Nature Communications (ISSN 2041-1723) (2021 -)
- Contact (eISSN: 25152564) (2020 -)
- JoVe (ISSN ISSN: 1940-087X) (2020 -)
- eLIFE (2019 -) (ISSN 2050-084X)
- Cell Death and Differentiation (ISSN 1350-9047) (2019 -)
- Cell Reports (ISSN 2211-1247) (2019 -)

- Cells (ISSN 2073-4409) (2019)
- Journal of Cardiovascular Development and Disease (ISSN: 2308-3425) (2018 -)
- Biology Direct (ISSN 17456150)(2016 -)
- Molecules (1420-3049) (2016 -)
- Journal of Neuroscience Research (ISSN:1097-4547) (2016 -).
- Scientific Reports (ISSN 2045-2322) (2014 -)
- BMC Biochemistry (ISSN 14712091)(2014 -)
- Molecular Genetics and Genomics (ISSN 16174615) (2014 -)
- American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver (ISSN 01931857) (2014 -)

REVISORE AGENZIE DI
FINANZIAMENTO ALLA RICERCA
(GRANT)

- Human Frontier Science Program
- Danish Council for Independent Research (DFF-YDUN)
- Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC-UK)
- British Heart Foundation (BHF-UK)
- Alzheimer Association (USA)

FONDI PER RICERCA
FINANZIAMENTI ATTIVI

10/2022 – 09/2025: Human Frontier Research Grants.

Agenzia: International Human Frontier Science Program Organization

Titolo: Unravelling the code of mitochondrial-nuclear communication (Grant # HFSP RGP0024-2022)

Fondi Progetto: 1.140.000,00\$

Ruolo Lefkimmiatis: Coordinatore Internazionale (Principal Investigator (PI))

Fondi Dedicati team Lefkimmiatis: 380.000,00\$

Obiettivi: Questo progetto studierà le vie di comunicazione tra mitocondri e nucleo usando organelli isolati e impiantati in matrici sintetiche di ispirazione organica. Il team Lefkimmiatis coordina il progetto ed è responsabile degli studi di segnalazione tra i due organelli.

01/2022 – 12/2024: Adotta un Ricercatore (Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM))

Agenzia: Acciaierie Gabrielli

Titolo: Studiare le vie di segnalazione coinvolte nella integrazione Nucleare.

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile del progetto (Principal Investigator (PI))

Fondi: 50.000,00€

Obiettivi: Il progetto si incentra sullo studio delle cascate di segnalazione cellulare alla base della comunicazione tra nucleo e citoplasma.

01/2022 – 12/2026: AIRC Investigator Grant.

Agenzia: Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro.

Titolo: Investigating the functional significance of nuclear EPAC1 condensates in cancer (Grant # IG 2021 ID 26140)

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile del progetto (Principal Investigator (PI))

Fondi: 434.000,00€

Obiettivi: Questo progetto mira a individuare i meccanismi molecolari alla base degli effetti tumorigenici della proteina Exchange Protein Activated by cAMP 1 (EPAC1).

10/2022 – 08/2023: Progetto Pavia – USA (Docenti outgoing A.A. 2022/2023)-GLOBEC

Agenzia: Università di Pavia

Titolo: Developing a workflow for studying mitochondria to nucleus communication

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile Progetto (Principal Investigator (PI))

Fondi: 3500,00€

Obiettivi: Questo progetto co-finanzia la missione di un mese per il Prof. Lefkimmiatis alla McLean Hospital / Harvard Medical School, con lo scopo di sviluppare una piattaforma di studio della comunicazione nucleo mitocondri e di instaurare un rapporto collaborativo e di scambio di studenti tra le università di Harvard e Pavia.

FINANZIAMENTI COMPLETATI

03/2019 – 12/2022: Progetti di Rilevante Interesse Nazionale- Anno 2017 (PRIN 2017).

Agenzia: Ministero dell'Università e della Ricerca.

Titolo: Exploring the role of mitochondrial dynamics in cancer signaling cascades: integrating HIF1, hedgehog and Rap1 (Grant # 2017BF3PXZ)

Fondi Progetto: 744.000,00 € (Coordinatore Nazionale Prof. Luca Scorrano).

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile di squadra (Team Coordinator)

Fondi Dedicati team Lefkimmiatis: 166.800,00€

Obiettivi: Questo progetto mira a chiarire in che modo le dinamiche mitocondriali vengono rilevate e integrate nelle cascate di segnalazione correlate al cancro di HIF1 e Rap1. Il mio team si è concentrato sull'identificazione del legame tra Rap1 e l'attività della proteina EPAC1 (Exchange Protein Activated by cAMP 1).

03/2018 – 02/2021: Progetti di eccellenza 2017 CARIPARO.

Agenzia: Fondazione Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo (CARIPARO)

Titolo: SIGMI - Elucidating signals of mitochondrial shape changes

Fondi Progetto: 333.000,00€ (Coordinatore Nazionale: Prof. Luca Scorrano).

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile di squadra (Team Coordinator)

Fondi Dedicati team Lefkimmiatis: 110.000,00€

Obiettivi: Questo progetto mirava a chiarire come i cambiamenti nella forma mitocondriale vengono percepiti dalle cellule. Il mio team si è concentrato sulle molecole di segnalazione della cascata AMP ciclico (cAMP).

01/2019 – 12/2021: Dipartimenti di Eccellenza MIUR

Agenzia: Dipartimento di Medicina Molecolare Università di Pavia

Titolo: Studio della cascata di AMP ciclico nella rigenerazione

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile di squadra (Team Coordinator)

Fondi: 37.500,00€

Obiettivi: Il focus di questo progetto è stato lo sviluppo e la validazione di nuove metodologie di imaging da applicare nello studio dei processi di rigenerazione.

01/2018 – 12/2021: Adotta un Ricercatore (Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM))

Agenzia: Azienda Pentafin (Gruppo Piovan)

Titolo: Identificazione dei meccanismi di morte cellulare che determinano insufficienza cardiaca.

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile del progetto (Principal Investigator (PI))

Fondi: 75.000,00€

Obiettivi: Il progetto si incentrava sulla identificazione delle cascate di segnalazione che regolano la morte cellulare cardiaca alla base delle patologie cardiovascolari.

10/2021: Programma degli interventi per la ripresa economica sviluppo di nuovi accordi di collaborazione con le università per la ricerca, l'innovazione e il trasferimento tecnologico

Agenzia: Regione Lombardia

Titolo: Approcci interdisciplinari alla biologia del cancro e del cervello

Fondi Progetto: 675.000,00€ (Coordinatore Prof. Andrea Mattevi)

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile FRET- live cell imaging

Fondi Dedicati team Lefkimmiatis: 40.000,00€

Obiettivi: Questi fondi hanno co-finanziato (insieme a fondi personali Lefkimmiatis) l'allestimento di un microscopio a fluorescenza Olympus IX83 con doppia fonte di luce, doppia camera a fluorescenza e spinning filter wheel aggiungendo nelle potenzialità dello strumento la capacità di esperimenti FRET in cellule vive.

09/2018 – 09/2019: Progetti a cascata- Flagship InterOmics Project: Sviluppo di una piattaforma integrata per l'applicazione delle scienze omiche alla definizione dei biomarcatori e profili diagnostici, predittivi, e teranostici. (cod. PB05) (Coordinatore: Prof. Luciano Milanese)

Agenzia: MIUR - National Research Program (PNR) Flagship InterOmics Project

Titolo: Investigating the transcriptional signature triggered by the cAMP/PKA/RIPK1 axis in Alzheimer's Disease

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile del progetto (Principal Investigator (PI))

Fondi Dedicati: 60.000,00€ (Nota: Fondi vincolati per esperimenti di RNAseq a favore del laboratorio del Prof. Lefkimmiatis)

Obiettivi: Questo progetto si incentrava sulla identificazione delle variazioni trascrizionali indotte dall'asse di segnalazione AMP ciclico / PKA/ RIPK1 (Receptor Interacting Protein Kinase 1). Fondi vincolati e uso esclusivo per esperimenti di RNAseq condotti dal laboratorio del Prof.

Graziano Pesole (Università degli Studi di Bari).

03/2013 – 02/2016: Finanziamenti di Sviluppo (Intermediate Transition Fellowship) Agenzia: (British Heart Foundation (BHF) Centre of Excellence (Oxford) (Grant # (RE/13/1/30181 – HSR00030-HS01.TR)

Titolo Progetto: Investigating the mitochondrial cAMP-PKA axis

Fondi: 332.288,33£

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile del progetto (Principal Investigator (PI))

Obiettivi: Questi fondi hanno fornito supporto per l'avvio del mio laboratorio indipendente. Hanno coperto una percentuale del mio stipendio, nonché lo stipendio di un borsista post-dottorato e le spese correnti del mio laboratorio per 3 anni.

07/2008 – 06/2010: Borsa di Studio post-dottorato (Postdoctoral fellowship)

Agenzia: American Heart Association (AHA)

Titolo Progetto: Nuclear cyclic AMP signaling microdomains in the control of gene expression.

Fondi: 87.000,00\$

Ruolo Lefkimmiatis: Responsabile del progetto (Principal Investigator (PI))

Obiettivi: Questa borsa di studio ha fornito sostegno alla mia formazione post-dottorato sotto la supervisione del Prof.ssa Aldebaran Hofer presso la Harvard Medical School e il Brigham and Women's Hospital.

PREMI
(COME PI)

2022: 6° Forum Nazionale della Società Italiana Ricerche Cardiovascolari (SIRC), Bari 01/07/2022. [Premio per la migliore presentazione orale](#).

2022: 72° Congresso Società Italiana di Fisiologia (SIF), Bari 14-16/09/2022. [Premio per la migliore presentazione di poster](#)

2021: XXIII national congress of Italian society on Cardiovascular Research (SIRC), Imola October 28- 30, 2021. [Premio per la migliore presentazione di poster](#)

2014: CRE BHF annual symposium, September 16th, 2014 Oxford. [Premio per la migliore presentazione di poster](#)



Firma

amento dei miei dati personali ai sensi del Decreto Legislativo 30
.196 "Codice in materia di protezione dei dati personali".

ALLEGATO_1

Lista delle Pubblicazioni Presentate per la Valutazione (16)

- 1 Grisan F, Iannucci LF, Surdo NC, Gerbino A, Zanin S, Di Benedetto G, Pozzan T, Lefkimmiatis K. PKA compartmentalization links cAMP signaling and autophagy. *Cell Death Differ*. **2021** Mar 19. doi: 10.1038/s41418-021-00761-8.
Contributo: [Ultimo autore e Corrispondente](#)
Rilevanza Fisiologica: [In questo lavoro abbiamo dimostrato che l'asse di segnale cAMP-PKA può essere regolato esclusivamente dalle fosfatasi, che contrastano l'azione di PKA, con un contributo minimo da parte delle fosfodiesterasi, che degradano il cAMP. In particolare, utilizzando live cell imaging \(FRET e confocale\) e approcci biochimici, abbiamo scoperto che, in cellule di adenocarcinoma del colon, le fosfatasi mantengono "spenta" la segnalazione da PKA nelle frazioni solubili della cellula, lasciandola però attiva nelle vicinanze delle membrane intracellulari \(mitocondriale, di reticolo endoplasmico e plasmatica\) e permettendo così alla cascata del cAMP di partecipare alla regolazione della autofagia.](#)
- 2 Grisan F, Spacci M, Paoli C, Costamagna A, Fantuz M, Martini M, Lefkimmiatis K*, Carrer A*. Cholesterol Activates Cyclic AMP Signaling in Metaplastic Acinar Cells. *Metabolites*. **2021** Feb 26;11(3):141. doi: 10.3390/metabo11030141. *corresponding
Contributo: [Penultimo autore e Corrispondente](#)
Rilevanza Fisiologica: [con questo lavoro abbiamo dimostrato che, in cellule acinari di tumori del pancreas, il colesterolo induce la produzione di cAMP con conseguente attivazione della PKA a livello dei mitocondri. Il mio gruppo ha utilizzato tecniche di live cell imaging per valutare le variazioni della cascata di segnale cAMP/PKA indotte da colesterolo in diversi tipi cellulari. Quest'articolo evidenzia un aspetto cruciale della fisiologia dei tumori pancreatici, per i quali era nota da tempo l'importanza del colesterolo, ma senza un'idea precisa delle cascate di segnale che esso attiva.](#)
- 3 Di Benedetto G, Iannucci LF, Surdo NC, Zanin S, Conca F, Grisan F, Gerbino A, Lefkimmiatis K. Compartmentalized Signaling in Aging and Neurodegeneration. *Cells*. **2021** Feb 22;10(2):464. doi: 10.3390/cells10020464
Contributo: [Ultimo autore e Corrispondente](#)
Rilevanza Fisiologica: [in questa review abbiamo discusso le evidenze più rilevanti che connettono la cascata di cAMP con il processo dell'invecchiamento, interpretando il tutto in rapporto alla compartimentalizzazione del segnale cAMP.](#)
- 4 Westensee IN, Brodzkij E, Qian X, Marcelino TF, Lefkimmiatis K, Städler B. Mitochondria Encapsulation in Hydrogel-Based Artificial Cells as ATP Producing Subunits. *Small*. **2021** Jun;17(24):e2007959. doi: 10.1002/smll.202007959. Epub 2021 May 10.
Contributo: [Penultimo autore](#)
Rilevanza Fisiologica: [in questo articolo si dimostra che mitocondri possono sopravvivere e produrre ATP in matrici sintetiche di hydrogel. Il mio contributo è stato quello di disegnare e sovrintendere agli esperimenti per la valutazione della omeostasi mitocondriale. In particolare, mi sono occupato delle misure del consumo di ossigeno e produzione di ATP, e degli esperimenti di valutazione della funzionalità dei diversi complessi mitocondriali.](#)

5 Grisan F, Burdya A, Iannucci LF, Surdo NC, Pozzan T, Di Benedetto G, [Lefkimiatis K](#). Studying β_1 and β_2 adrenergic receptor signals in cardiac cells using FRET-based sensors. *Prog Biophys Mol Biol*. 2019 Jun 29. pii: S0079-6107(19)30060-4. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.06.001.

Contributo: [Ultimo autore e Corrispondente](#)

Rilevanza Fisiologica: In questo lavoro abbiamo disegnato una serie di protocolli per esperimenti con biosensori FRET che permettono lo studio delle cascate di segnale associate a recettori di membrana. Come "proof of principle" abbiamo usato questo approccio per studiare i recettori adrenergici β_1 e β_2 in cardiomiociti e fibroblasti primari, dimostrando che i segnali di cAMP indotti da catecolamine nei cardiomiociti sono dovuti a β_1 e β_2 , mentre nei fibroblasti i segnali cAMP indotti da catecolamine dipendono esclusivamente da β_2 .

6 Burdya A, Surdo N, Monterisi S, Di Benedetto G, Grisan F, Penna L, Pellegrini L, Bortolozzi M, Swietach P, Pozzan T*, [Lefkimiatis K](#)*. Phosphatases control PKA dependent functional microdomains at the outer mitochondrial membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(28): E6497-E6506, 2018. * Corresponding

Contributo: [Ultimo autore e Corrispondente](#)

Rilevanza Fisiologica: In questo articolo abbiamo dimostrato che grazie all'azione delle fosfatasi, non omogenea nello spazio intracellulare, i mitocondri ospitano una segnalazione dovuta a PKA che si attiva a concentrazioni basse di cAMP (inadeguate a attivare la PKA nel citoplasma). In particolare, utilizzando live cell imaging in cardiomiociti neonatali primari, abbiamo scoperto che le fosfatasi non sono efficienti nella defosforilazione di target della PKA vicini a membrane, e ciò sembra dovuto ad impedimenti sterici. Inoltre abbiamo scoperto che, al contrario, il nucleo rappresenta un dominio di altissima attività delle fosfatasi, che qui bloccano i segnali mediati da PKA molto efficientemente.

7 Richards M, Lomas O, Jalink K, Vaughan-Jones RD, [Lefkimiatis K](#), Swietach P. Intracellular Tortuosity underlies slow cAMP diffusion in adult ventricular myocytes. *Cardiovascular Research*; 2016 Jun 1;110(3):395-407

Contributo: [Penultimo autore](#)

Rilevanza Fisiologica: in questo lavoro abbiamo dimostrato che la velocità di diffusione del cAMP in cardiomiociti adulti è significativamente più bassa di quanto in precedenza ritenuto. Il mio contributo è stato quello di sviluppare i sensori FRET e di disegnare e analizzare gli esperimenti di imaging. Inoltre ho scritto le parti del manoscritto riguardanti il cAMP. Da notare che il laboratorio di Swietach è focalizzato ed esperto nello studio del pH, e questa è la prima pubblicazione su cAMP in cui è coinvolto.

8 Larsen HE, [Lefkimiatis K](#), Paterson DJ. Sympathetic neurons are a powerful driver of myocyte function in cardiovascular disease. *Sci Rep*. 2016 Dec 14;6:38898. doi: 10.1038/srep38898

Contributo: [Penultimo autore](#)

Rilevanza Fisiologica: in questo lavoro abbiamo stabilito le condizioni per poter mettere in co-cultura cardiomiociti e neuroni. Facendo esprimere selettivamente diversi sensori FRET nei due diversi tipi cellulari, siamo riusciti a studiare le cinetiche di attivazione dei cardiomiociti da parte dei neuroni simpatici. Il mio contributo è stato quello di sviluppare i sensori FRET, disegnare gli esperimenti e supervisionare lo studente PhD durante gli esperimenti. Ho anche contribuito alla stesura del manoscritto.

9 Larsen HE, Bardsley EN, [Lefkimiatis K](#), Paterson DJ. "Dysregulation of neuronal Ca^{2+} channel linked to heightened sympathetic phenotype in prohypertensive states". *Journal of Neuroscience*; 2016 Aug 17;36(33):8562-73

Contributo: [Penultimo autore](#)

Rilevanza Fisiologica: in questo lavoro abbiamo sfruttato i sensori FRET per cAMP per studiare i meccanismi attraverso cui i neuroni simpatici attivano i cardiomiociti in condizioni normali. Il mio contributo è stato di sviluppare i sensori FRET, disegnare gli esperimenti e supervisionare lo studente PhD durante gli esperimenti. Ho anche contribuito alla stesura del manoscritto. Da notare che questa è la prima pubblicazione su cAMP del laboratorio del Prof. Paterson.

10 Zoccarato A, Surdo NC, Aronsen JM, Fields LA, Mancuso L, Dodoni G, Stangherlin A, Livie C, Jiang H, Sin YY, Gesellchen F, Terrin A, Baillie GS, Nicklin SA, Graham D, Szabo-Fresnais N, Krall J, Vandeput F, Movsesian M, Furlan L, Corsetti V, Hamilton GM, [Lefkimiatis K](#), Sjaastad I, Zaccolo M. Cardiac Hypertrophy Is Inhibited by a Local Pool of cAMP Regulated by Phosphodiesterase 2. *Circulation Research*; 2015 Sep 25;117(8):707-19

Contributo: [Terzultimo autore](#)

Rilevanza Fisiologica: in questo articolo abbiamo dimostrato che la fosfodiesterasi PDE2 è una componente importante delle vie di segnale che regolano l'ipertrofia cardiaca. Il mio contributo è stato focalizzato sullo studio dell'attività di PDE2 in cardiomiociti attraverso esperimenti FRET. Inoltre, ho disegnato gli esperimenti per studiare il meccanismo attraverso cui la cascata del cAMP è collegata agli effetti trascrizionali del fattore di trascrizione NFAT.

11 [Lefkimiatis K](#) and Zaccolo M. cAMP signaling in subcellular compartments. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014 Sep;143(3):295-304.

Contributo: [Primo autore](#)

Rilevanza Fisiologica: in questa review abbiamo discusso le evidenze più importanti che connettono la specificità funzionale della cascata di cAMP con il processo della compartimentalizzazione. Ho scritto la prima versione del manoscritto e risposto ai revisori.

- 12 Lefkimiatis K[#], Lerondi D, Hofer AM[#]. The inner and outer compartments of mitochondria are sites of distinct cAMP/PKA signaling dynamics. *Journal of Cell Biology*. **2013** Aug5;202(3):453-62. # Corresponding author.

Contributo: [Primo autore e Corrispondente](#)

Rilevanza Fisiologica: In questo lavoro abbiamo sviluppato una serie di sensori FRET per studiare la cascata di cAMP nella matrice mitocondriale, grazie ai quali abbiamo scoperto che la membrana interna mitocondriale è impermeabile al cAMP e non ospita un'attività di PKA. Al contrario, sulla membrana mitocondriale esterna l'attività di PKA è particolarmente alta. In aggiunta abbiamo mostrato che la CO₂ generata dal ciclo di Krebs induce la produzione di cAMP nella matrice mitocondriale, dove, grazie alla presenza di altri effettori (probabilmente EPAC), regola la capacità mitocondriale di captare Ca²⁺.

- 13 Roy J*, Lefkimiatis K*, Moyer M.P, Curci S, Hofer A.M. The {omega}-3 fatty acid eicosapentaenoic acid elicits cAMP generation in colonic epithelial cells via a "store-operated" mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. **2010** sep;299(3):G715-22. *Equal Contribution

Contributo: [Primo autore a pari merito](#)

Rilevanza Fisiologica: In questo lavoro abbiamo usato sensori FRET per studiare le cascate di Ca²⁺ e cAMP indotte da acidi omega 3 in cellule normali o tumorali del colon. Abbiamo scoperto che gli omega-3 inducono il rilascio di Ca²⁺ dal reticolo endoplasmico, il quale a sua volta induce la produzione di cAMP.

- 14 Lefkimiatis K, Srikanthan M, Maiellaro I, Moyer MP, Curci S, Hofer AM. Store-operated cyclic AMP signalling mediated by STIM1. *Nature Cell Biology*. **2009** Apr;11(4):433-442.

Contributo: [Primo autore](#)

Rilevanza Fisiologica: In questo articolo abbiamo usato sensori FRET per studiare le interazioni tra le cascate di Ca²⁺ e cAMP. Abbiamo dimostrato che il rilascio di Ca²⁺ dal reticolo endoplasmico induce l'attivazione di una cascata molecolare dipendente da STIM1, il sensore di Ca²⁺ del reticolo endoplasmico, e risulta nella produzione di cAMP. Con questo lavoro abbiamo dimostrato un nuovo meccanismo di cross-talk tra i due secondi messaggeri più importanti.

- 15 Lefkimiatis K*, Caratozzolo MF*, Merlo P, D'Erchia AM, Navarro B, Levrero M, Sbisa' E, Tullo A. p73 and p63 sustain cellular growth by transcriptional activation of cell cycle progression genes. *Cancer Research*. **2009** Nov 15;69(22):8563-71. * Equal Contribution

Contributo: [Primo autore con contributo uguale](#)

Rilevanza Fisiologica: In questo lavoro abbiamo studiato l'attività dei fattori di trascrizione della famiglia di p53 durante il ciclo cellulare. Abbiamo scoperto che, a seconda della fase del ciclo cellulare, tre membri di questa famiglia (p53, p63 e p73) competono per gli stessi promotori con effetti di regolazione drammaticamente diversi.

- 16 Lefkimiatis K, Moyer MP, Curci S, Hofer AM. "cAMP Sponge": a Buffer for Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate. *PLoS ONE*. **2009** Nov 3;4(11):e7649.

Contributo: [Primo autore](#)

Rilevanza Fisiologica: In questo lavoro abbiamo sviluppato e validato un buffer per il secondo messaggero cAMP (come il BAPTA per Ca²⁺), geneticamente codificato. Questo costrutto permette di perturbare i livelli intracellulari di cAMP ed è stato usato per studiare le funzioni di questa cascata.