



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Consiglio di
Amministrazione

Seduta del

17 NOV. 2015

..... O M I S S I S

Sono presenti: il **rettore**, prof. Eugenio Gaudio; il **prorettore**, prof. Renato Masiani; i consiglieri: prof.ssa Antonella Polimeni, prof. Maurizio Barbieri, prof. Bartolomeo Azzaro, dott. Francesco Colotta, prof. Michel Gras, sig. Domenico Di Simone, dott.ssa Angelina Chiaranza, sig. Luca Lucchetti, sig.ra Federica Di Pietro e il **direttore generale** Carlo Musto D'Amore, che assume le funzioni di segretario.

Assiste per il Collegio dei Revisori dei Conti: dott. Michele Scalisi.

..... O M I S S I S

DELIBERA
354
PERS. G.5



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Consiglio di
Amministrazione

Seduta del

17 NOV. 2015

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

Area Risorse Umane

Il Direttore

Dr.ssa Daniela Cavallo

Lu

[Signature]

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

Area Ricerca

URP - Ufficio Documentazione e Collaborazioni Esterne

Il Dirigente

Dr.ssa Martina Valentini

AREA RISORSE UMANE

Area Collaborazioni Esterne

URP - Ufficio Documentazione e Collaborazioni Esterne

Il Dirigente

Dr.ssa Giuliana De Martino Roccaforte

Programma per giovani ricercatori "Rita Levi Montalcini" D.M. n. 1060 del 23 dicembre 2013

Il MIUR, con note del 15 e del 20 ottobre 2015, ha comunicato che, (in applicazione della procedura prevista dal D.M. n. 1060 del 10 settembre 2015), il Ministro ha approvato le liste di priorità presentate dal Comitato preposto alla valutazione e selezione delle proposte.

In particolare le dott.sse **Enza Elena Spinapolice**, **Lucia Stefanini** e **Paola Leaci** hanno scelto questo Ateneo in ordine di preferenza per lo svolgimento del programma di ricerca.

Il MIUR ha quindi invitato l'Università a voler trasmettere al Ministero la delibera del Consiglio di Amministrazione contenente l'impegno alla stipula del contratto di ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'articolo 24, comma 3) lettera b) della legge 240/2010 e l'attestazione del Dipartimento a fornire adeguate strutture di accoglienza e di supporto, ovvero la dichiarazione che non è intenzione dell'Ateneo accogliere le richieste, entro 45 giorni con scadenza quindi 30.11.2015 per le dott.sse Spinapolice e Stefanini e 5.12.2015 per la dott.ssa Leaci.

Il programma di ricerca presentato dalla dott.ssa Spinapolice ha il seguente titolo "Una prospettiva est-africana sulle origini dell'uomo moderno" riguarda il s.s.d. L-ANT/01 – Preistoria e Protostoria e pertanto il Dipartimento interessato potrebbe essere quello di Scienze dell'Antichità.

Il programma di ricerca presentato dalla dott.ssa Lucia Stefanini ha il seguente titolo: "Analisi della rete di segnalazione e dei meccanismi molecolari con cui le proteine Rap controllano l'attivazione piastrinica e la formazione del trombo" riguarda i ss.dd. BIO/10 – Biochimica e BIO/13 – Biologia applicata e quindi il Dipartimento interessato potrebbe essere quello di Medicina Interna e Specialità mediche.

La dott.ssa Leaci, infine, ha presentato il seguente programma di ricerca: "Ascoltando l'Universo mediante rivelatori interferometrici LIGO/Virgo e tecniche di "Pulsar Timing": Nuove prospettive per la rivelazione di Onde Gravitazionali", s.s.d. FIS/05 - Astronomia e astrofisica e s.s.d. FIS/01 – Fisica sperimentale e, pertanto, i Dipartimenti interessati potrebbero essere quello di Fisica e di Scienze di base ed applicate per l'ingegneria.

A tal riguardo si fa presente di aver già trasmesso ai Dipartimenti interessati i Progetti di ricerca per le valutazioni di competenza.

Il Presidente comunica che il Senato Accademico, nella seduta del 3.11.2015, ha deliberato di invitare i Direttori di Dipartimento ad organizzare un seminario per i tre ricercatori di cui alle note del MIUR del 15.10.2015, prot. n. 12134 e del 20.10.2015 prot. n. 12341 e di delegare il Rettore, i Presidi di Facoltà ed i Direttori di Dipartimento



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Consiglio di
Amministrazione

Seduta del

17 NOV. 2015

competenti ad esaminare i curricula e a riferire al Senato Accademico, anche valutando la posizione ricoperta dai medesimi nell'Università estera e che sulla relazione per valutare l'eccellenza dei ricercatori si esprima il Senato Accademico nella prossima seduta del 24.11.2015.

Il Presidente invita, pertanto, il Consiglio di Amministrazione a deliberare in merito alla stipula del contratto ai sensi dell'art. 24, comma 3) lettera b) della legge 240/2010 con i ricercatori sopra indicati, subordinatamente al parere favorevole che il Senato Accademico esprimerà in merito all'eccellenza dei ricercatori nella seduta del 24.11.2015.

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Area Ricerca e Sviluppo
Ufficio di Ricerca e Sviluppo
Il Rettore
Prof. Dr. G. Valentini

AREA RISORSE UMANE
Ufficio Collaborazioni Esterne
Il Settore
Prof. Dr. Giuliana De Martino Rosaroli

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Area Ricerca e Sviluppo
Il Rettore
Prof. Dr. G. Valentini

ALLEGATI PARTE INTEGRANTE:

- Proposta di contratto dott.ssa Enza Elena Spinapolice
- Proposta di contratto dott.ssa Lucia Stefanini
- Proposta di contatto dott.ssa Paola Leaci

ALLEGATI IN VISIONE:

- Note MIUR del 15 e del 20 ottobre 2015;
- Verbale del Senato Accademico seduta del 3.11.2015.



17 NOV. 2015

..... OMISSIS

DELIBERAZIONE N.354/15

IL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

- Letta la relazione istruttoria;
- Visto lo Statuto dell'Università;
- Viste le note MIUR del 15.10.2015, prot. n. 12134 e del 20.10.2015 prot. n. 12341;
- Vista la delibera n. 459/15 del Senato Accademico del 3.11.2015;
- Presenti n. 12, votanti n. 10: con voto unanime espresso nelle forme di legge dal rettore e dai consiglieri: Polimeni, Barbieri, Azzaro, Colotta, Gras, Di Simone, Chiaranza, Lucchetti e Di Pietro

DELIBERA

- di autorizzare la stipula del contratto di ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'art. 24, comma 3) lettera B) della Legge 240/2010 delle dott.sse Enza Elena Spinapolice, Lucia Stefanini e Paola Leaci nell'ambito del Programma giovani ricercatori "Rita Levi Montalcini" di cui al D.M. n. 1060 del 23 dicembre 2013, subordinatamente al parere favorevole del Senato Accademico in merito all'eccellenza dei ricercatori;
- di dare mandato agli Uffici di tenere conto in sede di programmazione delle risorse dei punti organico per l'eventuale inquadramento delle interessate in qualità di professore associato alla scadenza del triennio del contratto da ricercatore a tempo determinato di tipo B).

Letto e approvato seduta stante per la sola parte dispositiva.

IL SEGRETARIO

Carlo Musto D'Amore

IL PRESIDENTE

Eugenio Gaudio

..... OMISSIS

Programma Per Giovani Ricercatori

"Rita Levi Montalcini"

PROPOSTA DI CONTRATTO

Codice: PGR13GS8LE

DATI GENERALI STUDIOSO

Nome	ENZA ELENA
Cognome	SPINAPOLICE
Nato/a a	FOGGIA
il	03/11/1976
Nazionalità	Italy
Qualifica Dottore di ricerca o titolo equivalente o superiore	Dottore di Ricerca, Dottorato Europeo
Stato di provenienza attuale	Germany
Ente	Max Planck Institute
Dottore di ricerca dal (tra il 1 novembre 2007 e il 31 ottobre 2010)	20/06/2008
Titolo conseguito presso	Roma Sapienza & Université de Bordeaux 1
Data inizio attività all'estero (non oltre il 24 aprile 2011)	01/07/2009

ATTIVITÀ DI DIDATTICA E/O DI RICERCA SVOLTE ALL'ESTERO NELL'ULTIMO TRIENNIO

n°	Dal	Al	Presso (indicare l'Ente)	In qualità di (specificare la tipologia di contratto)
1.	01/09/2009	01/11/2011	Max Planck Institute Leipzig	Marie Curie Fellow
2.	04/11/2011	31/01/2013	Max Planck Institute Leipzig	Junior Researcher
3.	01/02/2013	23/04/2014	Max Planck Institute Leipzig	Associate Researcher

☒ Dichiaro inoltre di non aver ricoperto alcuna posizione presso enti/istituzioni, universitarie e non, nel territorio dello Stato italiano.

RECAPITO DELLO STUDIOSO

Indirizzo	Via Carmicelli 16
CAP	71016
Città	San Severo
Paese	Italy
Email	enza_spinapolice@eva.mpg.de
Telefono	3388676967

CURRICULUM SCIENTIFICO

Italiano

CURRICULUM VITAE

Nome: Enza Elena Spinapolice

Nata a Foggia, 3 Novembre 1976

Indirizzo: Tschaukowskistraße 2, D-04105 Leipzig, Germany.

Indirizzo Ufficio: Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology Department of Human Evolution, Deutscher Platz 6 04103 Leipzig.

Telefono: (0039)3388676967

E-mail: enza_spinapolice@eva.mpg.de enza.spin@iol.it enza.spinapolice@gmail.com

Esperienze Professionali

2011-2014: Ricercatore, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology. Department of Human Evolution, Leipzig, Germany.

2009-2011: Ricercatore Marie Curie Incoming International Fellow, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology. Department of Human Evolution, Leipzig, Germany.

2008-2009 : Direttore di Scavo per PALEOTIMES s.a.r.l. (France).

Formazione e qualificazioni professionali

2008: Qualificazione Nazionale Professore associato, Maîtres de conférences, Francia.

2004-2008: Dottorato Europeo (con baci oaccademico) in Archeologia Preistorica, cotutela Roma La Sapienza e Bordeaux I (Institute of Prehistory and Geology of the Quaternary, Bordeaux, France). Titolo della tesi: Technologie lithique et circulation des matières premières au Paléolithique moyen dans le Salento (Pouilles, Italie) : perspectives comportementales. Direttori: Prof. A. Bietti, M. Piperno e J. Jaubert.

2003-2004: Master Paleoantropologia e Preistoria Università Bordeaux I University (France). Tesi: "Taille sur enclume et matières premières: le cas de l'Italie centrale tyrrhénienne". Direttore: Prof. J. Jaubert e A. Bietti.

2002: Laurea (110/110 cum laude) Archeologia Preistorica, Dipartimento di Paleontologia, Roma "La Sapienza". Tesi: "Un approccio multidisciplinare allo studio degli ultimi Neandertaliani: nuovi dati dal Musteriano di Grotta Breuil (Lazio, Italia)". Direttore: Prof. A. Bietti.

Borse di studio e premi

2009-2011: Intra-European Fellowship (Call: FP7-PEOPLE-2008-IEF), People - Marie Curie Actions - Seventh Framework Programme, European Union (161.686,39 €)

2004-2007: Borse di studio per cotutela di tesi di Dottorato (10.000 €), Roma – La Sapienza.

2004-2007: Borsa di Studio per Dottorato di Ricerca XX ciclo (1 classificata), Rome - La Sapienza (30.000 €)

2003: Primo premio dell'Istituto Italiano di Preistoria e Protostoria come migliore tesi di Laurea 2003 (5.000 €)

1999- 2001: Borsa di collaborazione con la Biblioteca di Paleontologia.

Progetti

Industria litica in corso di studio:

- Acheuleano: Bénazit, Cazères sur Adour (Landes, France).
- Musteriano: Grotta Breuil (Latium, Italy), Grotta Romanelli, Grotta dei Giganti, Grotta Titti, Grotta Uluzzo C, Grotta Torre dell'Alto, Grotta M. Bernardini (Apulia, Italy).
- Ateriano: Jebel Gharbi (Lybie), Tabelbalat (Algeria).
- MSA: Garba III, Melka Kunture, Ethiopia; Sai Island (Sudan).

Analisi spaziali e rimontaggi: Grotta Breuil, Riparo Mochi.

Archeologia Sperimentale: Scheggiatura sperimentale su selce, calcare e conchiglie (Callista chione).

Industria su conchiglia in studio: Grotta dei Giganti (Mousteriano); Ksar Akil (Initial Upper Palaeolithic, Libano).

Attività di ricerca

Attività di ricerca in corso

2013-presente: Membro del progetto ERC "In Africa: The role of East Africa in the evolution of human diversity". PI M. Mirazon Lahr (Cambridge University).

2012-presente: Membro della "Missione archeologica italiana a Melka Kunture e Balchit (Etiopia)." Responsabile dello studio dell'industria litica MSA. Direttore M. Mussi (Roma- La Sapienza University, Italy).

2009-2012: Membro della missione "Missione Congiunta Italo-Libica nel Jebel Gharbi – Libia". Responsabile dello studio dell'industria litica ateriana, Direttori Elena E. Garcea (Université de Cassino, Italia) e B.E. Barich (Roma- La Sapienza University, Italy).

Precedenti progetti

2006-2010: Co-direttore a Riparo Mochi (Balzi Rossi di Grimaldi). Direttore di scavo e delle attività di laboratorio. Responsabile delle analisi spaziali e dei rimontaggi.

2008-2010: Partecipazione al progetto PCR "ETICALP" « Evolutions, transferts, inter-culturalités dans l'arc liguro-provençal. Matières premières, productions et usages du Paléolithique supérieur à l'âge du Bronze ancien ». Coordinatore D. Binder (UMR 6130, Université de Provence, France).

2006-2007: Consulente per il Paleolitico, Soprintendenza Archeologica della Puglia, Dott. M. A. Gorgoglione. 2000-2006: Collaboratore del Laboratorio di Ecologia Preistorica, Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, Roma- La Sapienza. Direzione A. Bietti.

Ricercatore nei progetti finanziati dal MIUR:

- o Inorganic raw materials economy and provenance of chipped industry in some stone age sites of northern and central Italy.
- o Grotta Breuil, Riparo Mochi and Grotta St. Angelo scavi e ricerche;

Insegnamento e conferenze

2014: Conferenza alla Cape Town University, South Africa "The East-African Perspective on the origin of Modern humans", 23 Aprile 2014.

2013: Conferenza all'INA Colloquium, Università di Tubingen "New Insights and perspectives in the Middle to Upper Palaeolithic Transition in Italy".

2012: Conferenza al McDonald Institute, Cambridge “The emergence and diffusion of modern humans analysed through lithic technology”.

2007: Conferenza per la cattedra di Archeologia del Paleolitico, Prof. Zampetti, Roma – La Sapienza University « L'Uluzziano e l'inizio del Paleolitico Superiore in Italia. Introduzione alle problematiche ».

2005-2006: Tutor degli studenti nell'annata Summer School, progetto ALPINET a Riparo Mochi, Liguria. Workshops, seminari, archeologia sperimentale e tecniche di scavo.

2002-2004: Collaborazione con la cattedra di Ecologia Preistorica, Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, Roma – La Sapienza, Professor A. Bietti.

Direzione di Tesi

2007-2008 Carlotta Pisoni, University of Trento: Tesi di Laurea “Analisi Spaziali di Grotta Breuil”.

Esperienze di Scavo

Direttore

2005-2006: Salento (Apulia, Southern Italy) ricognizione geo-archaeologica finanziata dall' Istituto Italiano di Paleontologia Umana (ISIPU).

Co-direttore

2007-2010: Riparo Mochi, Balzi Rossi, Grimaldi. Direttori S. Grimaldi (Università di Trento) e A. del Lucchese (Soprintendenza Archeologica Liguria).

2000-2006: Riparo Mochi, Balzi Rossi. Direttori Prof. A. Bietti (La Sapienza University) e A. del Lucchese (Soprintendenza Archeologica Liguria).

2003: Grotta Breuil, Lazio. Direttore Prof. A. Bietti (Roma - La Sapienza). Archeologia preventiva

2009: Direttore scavo di emergenza sito Acheuleano di Benazit, Landes, France. Paleotime SARL.

2003-2007: Rome, Fiumicino, sondaggi e scavo di contesti dell' Età del Bronzo, Ferro e di Età Romana Direzione Soprintendenza Archeologica di Ostia (Dr. A. Morelli).

2002-2007: Archeologia Urbana, cooperativa GEA. Direzione Soprintendenza Archeologica di Roma.

Partecipazioni

2002-2005: Grotta S. Angelo, Abruzzo, Paleolitico Superiore. Direttore Prof. A. Bietti (La Sapienza) e Istituto Italiano di Paleontologia Umana.

2000: Lanné Darré, Midi Pirenées, France, Paleolitico Inferiore. Direttore Dr. D. Colonge.

1999: Grotta St. Maria, Abruzzo, Paleolitico Superiore. Direttore Prof. A. Bietti (La Sapienza) e Istituto Italiano di Paleontologia Umana.

1998: Toppo Daguzzo, Basilicata, Eneolitico. Direttore Prof. M. Cipolloni (Università di Urbino).

1998: Grotta Breuil, Lazio, Paleolitico Medio. Direttore Prof. A. Bietti (La Sapienza) e Istituto Italiano di Paleontologia Umana.

Società scientifiche

Society of Africanist Archaeologists (2010) European Association of Archaeologists (2009) Society for American Archaeology (2007) Istituto Italiano di Preistoria e Protostoria (2004) Istituto Italiano di Paleontologia Umana (2000)

Inglese

CURRICULUM VITAE

Name: Enza Elena Spinapolice

Title: PhD

Born in Foggia, Italy, November 03rd, 1976

Home Address: Via Carmicelli 16, 71016 San Severo (FG), Italy

Office address: Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology Department of Human Evolution, Deutscher Platz 6 04103 Leipzig.

Telephone: (0039)3388676967

E-mail: enza_spinapolice@eva.mpg.de enza.spin@iol.it

Research Interests

- Archaeology of early Homo sapiens
- Relation between behavioral and biological modernity
- Neanderthal archaeology
- Mousterian/MSA mobility strategies and settlement systems
- Lithic technology and raw material provenance analysis

Academic positions

2011-2013: Research Fellow, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology. Department of Human Evolution, Leipzig, Germany.

2009-2011: Marie Curie Incoming International Fellow, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology. Department of Human Evolution, Leipzig, Germany.

Education and main qualifications

2004-2008: European PhD (with honors) in Prehistoric Archaeology, La Sapienza University and Bordeaux 1 University (Institute of Prehistory and Geology of the Quaternary, Bordeaux, France). Thesis: Technologie lithique et circulation des matières premières au Paléolithique moyen dans le Salento (Pouilles, Italie) : perspectives comportementales. Directors: Prof. A. Bietti, M. Piperno and J. Jaubert.

2003-2004: M.A. (1st class) Paleoanthropology and Prehistory, Bordeaux 1 University (France). Dissertation: “The anvil percussion in Central Italy”. Director: Prof. J. Jaubert.

2002: B.A. (1st class with honors) Prehistoric Archaeology, Dep. of Archaeology, Rome “La Sapienza” University, Rome. Dissertation: A multidisciplinary approach to the study of Last Neanderthals: new data on the final Mousterian site of Grotta Breuil (Lazio, Italy). Director: Prof. A. Bietti.

1995-2002: Prehistoric Archaeology at Rome “La Sapienza” University, Rome, Italy.

Major projects and involvement

Lithic industries in study:

- Acheulean: Bénazit, Cazères sur Adour (Landes, France).
- Mousterian: Grotta Breuil (Latium, Italy), Grotta Romanelli, Grotta dei Giganti, Grotta Titti, Grotta Uluzzo C, Grotta Torre dell'Alto, Grotta M. Bernardini (Apulia, Italy).
- Aterian: Jebel Gharbi (Lybie).
- MSA: Garba III, Melka Kunture, Ethiopia; West Turkana MSA Sites (Kenya).

Research project and collaborations

2013: Research team member “In Africa: The role of East Africa in the evolution of human diversity”. PI M. Mirazon Lahr (Cambridge University).

2012-2013: Research team member “Missione archeologica italiana a Melka Kunture e Balchit (Etiopia).” PI M. Mussi (Roma- La Sapienza University, Italy).

2009-2012: Research team member “Missione Congiunta Italo-Libica nel Jebel Gharbi – Libia”. PI Elena E. Garcea (Université de Cassino, Italie) and B.E. Barich (Roma- La Sapienza University, Italy).

2006-2010: Co-PI in Riparo Mochi (Balzi Rossi di Grimaldi) research team. In charge of spatial analysis and refitting. Responsible of excavation method, lithic analysis and refitting.

2009: PI, Middle Paleolithic site of Bénazit, in Cazères-sur-l'Adour, (Landes, Aquitaine, France).

2008: Collaboration to PCR “ETICALP” « Evolutions, transferts, inter-culturalités dans l'arc liguro-provençal. Matières premières, productions et usages du

Paléolithique supérieur à l'âge du Bronze ancien ». Coordinateur D. Binder (UMR 6130, Université de Provence, France).
 2006-2007: Collaboration in field and laboratory research Soprintendenza Archeologica della Puglia, Dott. M. A. Gorgoglione.
 2004-2006: Principal investigator in the Salento project survey, Istituto Italiano di Paleontologia Umana, "Roma la Sapienza" University.
 2000-2006: Collaborator in several projects financed by Ministero per l'Università e la Ricerca Scientifica e Tecnologica (MIUR), Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, University "Roma- La Sapienza", PI prof. A. Bietti.
 o Inorganic raw materials economy and provenance of chipped industry in some stone age sites of northern and central Italy.
 o Grotta Breuil, Riparo Mochi and Grotta St. Angelo excavation and study.
 o Anvil percussion analysis and experimental settings.
 Grants and Scholarships
 2009-2011: Intra-European Fellowship (Call: FP7-PEOPLE-2008-IEF), People - Marie Curie Actions - Seventh Framework Programme, European Union (161.686,39 €)
 2004-2007: University Grant for the European Ph.D (10.000 €)
 2004-2007: Full tuition scholarship for Doctoral studies, University of Rome - La Sapienza (First Place) (30.000 €)
 2003: 1st Prize Istituto Italiano di Preistoria e Protostoria: Award for the best BA Dissertation of the year and Grant to prolong research on the subject. (5.000 €)
 1999- 2001: Annual Grant to collaborate with Dipartimento di Paleontologia, University of Rome - La Sapienza.
 Professional Membership
 Society of Africanist Archaeologists (2010)
 European Association of Archaeologists (2009)
 Society for American Archaeology (2007)
 Istituto Italiano di Preistoria e Protostoria (2004)
 Istituto Italiano di Paleontologia Umana (2000)

Workshop-Teaching
 2005-2006: Tutoring of the students participating to the Summer School promoted by ALPINET project in Riparo Mochi, Liguria. Workshops, seminars, experimental archaeology and field techniques.
 2002-2004: Collaboration to the chair "Prehistoric Ecology", Departement of Human and Biological Biology, Rome "La Sapienza University". Tutoring of BA students.
 Dissertation co-supervision
 2007-2008 Carlotta Pisoni, University of Trento: supervision of BA Thesis "Spatial analysis of Grotta Breuil".
 Main field experience
 Director
 2005-2006: Salento (Apulia, Southern Italy) geo-archaeological survey promoted by Istituto Italiano di Paleontologia Umana (ISIPU).
 Co-director
 2007-2010: Riparo Mochi, Balzi Rossi, Grimaldi. Middle and Upper Palaeolithic. Directors Dr. S. Grimaldi (Trento University) and A. del Lucchese (Soprintendenza Archeologica Liguria).
 Joint Director
 2000-2006: Riparo Mochi, Balzi Rossi, Middle-Upper Palaeolithic. Director Prof. A. Bietti (La Sapienza University) and A. del Lucchese (Soprintendenza Archeologica Liguria).
 2003: Grotta Breuil, Latium, Central Italy, Middle Palaeolithic. Director Prof. A. Bietti (La Sapienza University).
 Preventive and urban archaeology
 2009: Principal investigator in Acheulean site of Benazit, Landes, France. Paleotime SARL.
 2003-2007: Rome, Fiumicino, field evaluation and excavation of Middle Bronze, Iron and Roman age features in humid environment (marshy areas with peat). Excavation of wood and other organic features. Direction of Soprintendenza Archeologica di Ostia (Dr. A. Morelli).
 2002-2007: Rome, archaeological evaluations in urban contexts. Director Soprintendenza Archeologica di Roma.
 Main Participations
 2002-2005: Grotta S. Angelo, Abruzzo, Central Italy, Upper Palaeolithic. Director Prof. A. Bietti (La Sapienza University) and Istituto Italiano di Paleontologia Umana.
 2000: Lanné Darré, Midi Pirenées, France, Lower Palaeolithic. Director Dr. D. Colonge.
 1999: S. Maria Cave, Abruzzo, Central Italy, Final Upper Palaeolithic. Director Prof. A. Bietti (La Sapienza University) and Istituto Italiano di Paleontologia Umana.
 1998: Toppo Daguzzo, Basilicata, Eneolithic. Direction Prof. M. Cipolloni (Università de Urbino).
 1998: Grotta Breuil, Latium Central Italy, Middle Palaeolithic. Director Prof. A. Bietti (La Sapienza University) and Istituto Italiano di Paleontologia Umana.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

PUBLICATIONS AND CONFERENCE PRESENTATION

In preparation

R. A. Foley, J. Maillo Fernandez, E. E. Spinapolic and M. Mirazon Lahr "The MSA site of Kalakoel 3, West Turkana, Kenya", *Journal of Human Evolution*.

E. Spinapolic, "Curated and expedient technologies in the Mousterian from Salento (Apulia, Italy)", *Journal of Archaeological Science*.

N. Dörschner, E. Spinapolic, K. E. Fitzsimmons, S. McPherron, J.J. Hublin "Late Quaternary palaeoenvironmental and cultural change in the context of modern human origins in the Maghreb, northern Africa", *Quaternary Science Reviews*.

Refereed journals

Enza Spinapolic and Elena A. A. Garcea accepted "Aterian lithic technology and settlement system in the Jebel Gharbi, North-Western Libya", *Quaternary International*.

M. Mussi, F. Altamura, D. Geraads, R. Grün, R. T. Melis, E. Spinapolic in press "A preliminary re-assessment of Garba III at Melka Kunture, a Middle Stone Age site with archaic Homo sapiens remains", *Quaternary International* <http://dx.doi.org/10.1016/j.quaint.2013.08.028>

E.E. Spinapolic, and E.A.A. Garcea, 2013 « The Aterian from the Jebel Gharbi (Libya): new technological perspectives from North Africa ». *African Archaeological Review* 30 (2), pp 169-194.

K. Douka, E.E. Spinapolic, 2012 « Neanderthal shell tool production: evidence from Middle Palaeolithic Italy and Greece ». *Journal of World Prehistory* 25 (2012), pp. 45–79.

E.E. Spinapolic, 2012 « Mousterian lithic industry and raw material economy from Salento (Apulia, Italy): new perspectives on Neanderthals mobility patterns ». *Journal of Archaeological Science* 39 (2012), pp. 680- 689.

A. Tagliacozzo, F. Zeppieri, I. Fiore, E. Spinapolic, A. Del Lucchese, 2012 « Archaeozoological evidence of subsistence strategies during the Gravettian at Riparo Mochi (Balzi Rossi, Ventimiglia, Imperia - Italy) ». *Quaternary International* 252 (2012), pp. 142–154.

A. Bietti, E. Cancellieri, C. Corinaldesi, S. Grimaldi, E. Spinapolic, 2009-2010 « La percussion sur enclume en Italie centrale thyrrénienne », in Mourre and Jarry (eds.) « Entre le marteau et l'enclume ». Actes de la table ronde de Toulouse, 15-17 mars 2004, *PALEO* 2009-2010, numéro spécial, p. 143-180.

E. Spinapolic, 2006 « L'uso dello spazio a Grotta Breuil: risultati preliminari dall'analisi degli strati inferiori (6,7 e 8) », *Rivista di Scienze Preistoriche LVI*, pag. 39-52.

Conference proceedings and edited volumes

E. E. Spinapolic, in press « Il Paleolitico della Calabria », *Catalogo del Museo di Cosenza*, A. Vanzetti (ed).

E. Spinapolic 2011 « Cazères sur Adour, Bénazit », in « Bilan scientifique 2009. Direction régionale des Affaires culturelles Aquitaine ». *Service régional d'archéologie*, pp. 202-203.

S. Grimaldi and E. Spinapolic, 2010 « The late mousterian of Grotta Breuil (Monte Circeo, Lazio, Italy): interpreting new and ancient data », in "Middle

Palaeolithic Human Activity and Palaeoecology: New Discoveries and Ideas, ed. by Jan Michal Burdukiewicz and Andrzej Wisniewski, Wrocław, pp. 413-424.

E. Spinapolice, 2009 « *Lithic industries and raw material in southern Italy Mousterian: an example from Grotta dei Giganti (Salento, Apulia)* », in « *Non-flint raw material use in prehistory / L'utilisation préhistorique de matières premières lithiques alternatives* » ed. by Sternke et al., Proceedings of the C77 colloquium, UISPP Lisbon, Septembre 2006. Bar International Series, Oxford, pp. 177-186.

E. Cristiani, E. Spinapolice 2009 « *Approccio tecno-sperimentale all'industria su Callista chione. Nuovi risultati da Grotta dei Giganti (LE)* » Proceedings of the 5° Convegno Nazionale di Archeozoologia - Rovereto 10-12 novembre 2006, pp. 85-88.

S. Grimaldi, E. Spinapolice, E. Cancellieri, C. Corinaldesi, 2007, « *Approccio sperimentale alla percussione su incudine nel Musteriano laziale* », Proceedings of the XL Riunione Scientifica "Strategie di insediamento fra Lazio e Campania in età Preistorica e Protostorica", Roma, 30 Novembre - 03 Dicembre 2005, pp. 295-304.

E. Spinapolice, 2007 « *Analisi informatizzata della distribuzione dei reperti dello strato 7 di Grotta Breuil (Monte Circeo, Lazio)* », Proceedings of the XL Riunione Scientifica "Strategie di insediamento fra Lazio e Campania in età Preistorica e Protostorica", Roma, 30 Novembre- 03 Dicembre 2005, pp. 31-34.

D. Zampetti, F. Alhaique, C. Lemorini, E. Cristiani, R. Campanella, A. Pasquini, E. Spinapolice, 2004 « *L'archeologia sperimentale e la documentazione etnografica come strumenti interpretativi dei manufatti in osso* » in "Atti del 2° Convegno Nazionale di Etnoarcheologia (Mondaino 7/8 Giugno 2001)", M. Barogi and F. Lugli (eds.), pag.122-128.

Conference presentations

M. Mussi, F. Altamura, D. Geraads, R. Grün, R. T. Melis, E. Spinapolice « *A preliminary re-assessment of Garba III at Melka Kunture, a Middle Stone Age site with archaic Homo sapiens remains* », 18th International Conference of Ethiopian Studies, DIRE DAWA: 29 Oct. - 2 Nov. 2012.

E. Spinapolice and E.A.A. Garcea 2012 « *Integrating lithic analysis in tracking out-of-Africa migrations: new evidence from the Jebel Gharbi, NW Libya* », Conference "Middle Palaeolithic in the Desert", Oxford, 13-14 January 2012.

T. Tsanova, E. Spinapolice 2010, « *À la charnière entre le débitage Levallois et le débitage semi-tournant. Exemples des ensembles lithiques de la transition entre le Paléolithique moyen et le Paléolithique supérieur en Europe orientale et en Afrique du Nord (80-40 Ka)* » XXVIIe congrès préhistorique de France, Bordeaux – Les Eyzies 31 mai-5 juin 2010. "Transition, rupture ou continuité au Paléolithique moyen : le statut de la production laminaire volumétrique" (Locht, J-L., Ortega, I., Soressi M.)

E. Spinapolice, A. Delagnes, J. Jaubert, 2010 « *Tracking human migrations through the lithic record: a challenging task* ». XXVIIe congrès préhistorique de France, Bordeaux – Les Eyzies 31 mai-5 juin 2010. "Settlement Dynamics of the Middle Paleolithic and Middle Stone Age. UISPP Session (Commission 27)". (N. Conard . et A. Delagnes).

E. Spinapolice, J. Riel-Salvatore and E. Cancellieri 2007 « *Continuity and discontinuity in raw material exploitation and procurement from Middle to Final Upper Palaeolithic in the Salento (Apulia)* », International Conference "Approcci metodologici integrati per lo studio dei manufatti litici preistorici", Firenze 13-15 dicembre, 2007.

Bietti A., Grimaldi S., Spinapolice E., Negrino, F., Cristiani, E., Ruggeri, D., Cancellieri, E. 2006 « *Le Grotte del Monte Circeo e non solo. Riflessioni sul comportamento umano nel Pleistocene superiore* ». International congress « *Nostro fratello Neanderthal* », coordinator G. Manzi, Sabaudia (Italy) 21-22 .

Invited lectures

2014: Invited lecture at the conference "The Archaeology of Modern Human Evolution in Africa", Cambridge May 15 2014.

2013: Invited Lecture at the INA Colloquium, Tübingen University "New Insights and perspectives in the Middle to Upper Palaeolithic Transition in Italy".

2012: Invited Lecture at the McDonald Institute, Cambridge "The emergence and diffusion of modern humans analysed through lithic technology".

2007 Invited lectures in Palaeolithic archaeology, Prof. Zampetti, Roma – La Sapienza University « *The Uluzzian and the beginning of the Upper Palaeolithic in Italy. Introduction to the problematic* ».

Poster presented

2003 A. Bietti, C. Corinaldesi, S. Grimaldi, E. Spinapolice 2003 « *The late Mousterian of Grotta Breuil* », poster presented at EAA 2003, San Petersburg.

Major field work reports for preventive archaeology

E. Spinapolice (ed.) 2010 « *Bénazet. Cazères sur Adour (40). Rapport de fouille préventive* », Société Paléotime. 210 pp.

Public Transfer of Knowledge Activities

2012 Curator of the board "Prehistory" in the Italian home-schooling blog "Lapappadolce", <http://www.lapappadolce.net/guest-post-perche-insegnare-la-preistoria-ai-bambini/>

PROGRAMMA DI RICERCA

Area Scientifico Disciplinare	<i>10 - Scienze dell'antichità, filologico-letterarie e storico-artistiche</i>	
Settori scientifico-disciplinari	<i>L-ANT/01 - Preistoria e protostoria</i>	
Settori ERC	<i>SH6_2 - Prehistory and protohistory</i>	
Titolo del Programma di Ricerca (in italiano)	<i>Una prospettiva est-africana sulle origini dell'uomo moderno</i>	
Titolo del Programma di Ricerca (in inglese)	<i>The East African record and the origin of modern human behaviour</i>	

PAROLE CHIAVE

Italiano

- Preistoria*
- Paleolitico*
- Middle Stone Age*
- Africa*
- Industria litica*
- Homo sapiens*
- Est-Africa*
- Modernità comportamentale*

Inglese

1. *Prehistory*
2. *Palaeolithic*
3. *Africa*
4. *Lithic technology*
5. *East Africa*
6. *Homo sapiens*
7. *Behavioural modernity*
8. *Middle Stone Age*

DESCRIZIONE DEL PROGRAMMA DI RICERCA**Italiano**

L'archeologia dell'Africa orientale ha le potenzialità per svolgere un ruolo essenziale nella comprensione dell'evoluzione comportamentale degli esseri umani moderni. Questa regione ha dato i fossili più antichi conosciuti dalla nostra specie 1,2. L'evidenza dei primi umani moderni è coerente con la coalescenza ipotizzata per l'intera diversità del DNA mitocondriale nell'uomo vivente 3; anche l'evidenza genetica dimostra la divergenza tra il pool genetico delle popolazioni africane e non africane tra 70 e 50 kya 4.

Tuttavia, mentre i fossili forniscono un contesto evolutivo per l'origine della nostra specie, è solo attraverso l'archeologia che possiamo analizzare l'evoluzione del comportamento. Gli strumenti di pietra costituiscono la maggior parte degli elementi disponibili per studiare la variabilità comportamentale degli ominidi, e sono molto abbondanti rispetto ai fossili.

Il Middle Stone Age (MSA) è il contesto archeologico che inquadra l'evoluzione degli esseri umani moderni. Tutti gli H.sapiens fossili dell'Africa orientale sono associati con industria MSA. Tuttavia, non esiste una correlazione tra fossili e tecno-complessi; la tecnologia MSA infatti non è esclusiva di H.sapiens, ma compare in contesti più antichi: i siti MSA più antichi in Africa orientale 5 sono datati a ~ 276 kya e sono almeno 70 kya più antichi dei primi H.sapiens. Questo potrebbe significare che la sequenza del cambiamento evolutivo è prima comportamentale, e poi anatomica. La firma archeologica del cosiddetto "comportamento moderno" (sensu stricto) è successiva, e le innovazioni comportamentali significative in Africa si verificano da 100 a 70 kya .

Stato dell'arte

La ricerca in Africa Orientale è fondamentale per capire le origini umane, nell'arco di tempo che corrisponde ai primi fossili di H. sapiens. Questa è l'area in cui i primi esseri umani moderni potrebbero essere endemici 8. Le nuove scoperte e la datazione dei fossili insieme alle prove genetiche sono coerenti, fornendo la popolazione originaria per le dispersioni successive dall'Africa. Questi dati hanno portato ad un rinnovato interesse per l'MSA negli ultimi dieci anni, dal momento che tutti i primi fossili di H. sapiens dell'Africa orientale sono associati con manufatti MSA. La maggior parte degli esemplari vengono dall'Etiopia: Kibish Formation 2,11,12, Herto Member della Formazione Bouri 1,13, Garba III a Melka Kunture 14, Aduma 15,16 e Porc Epic 17-20. Esempi provenienti dalla Tanzania sono Upper Ngaloba Bed a Laetoli 21, Mumba 22, ed eventualmente Lake Eyasi 23-25. Il fossile di Singa in Sudan è stato ampiamente dibattuto, ma è probabilmente associato a MSA 26-28. Tuttavia, nonostante l'importanza delle prove disponibili, la conoscenza dei comportamenti delle popolazioni di ominidi in Africa Orientale durante gli ultimi 200 kya è ancora scarsa. Anche se vi è un numero considerevole di siti noti, relativamente pochi di questi sono ben datati e la maggior parte consistono in siti all'aperto 29. La distribuzione irregolare dei siti MSA dell'Africa orientale si riflette nella natura intermittente della loro indagine 30. Il contrasto tra la documentazione fossile ben studiata e la scarsità di dati sulla tecnologia MSA è impressionante. L'MSA è convenzionalmente 6,31 definito come un tecnocomplesso caratterizzato da punte e dall'uso frequente del metodo Levallois, mentre mancano i grandi strumenti trovati nell'ESA. Tuttavia, la definizione di questa tecnologia è cambiata spesso nel tempo 32,33. Una rivalutazione tecnologica dell'MSA è stata intrapresa solo negli ultimi anni, ma la variabilità regionale (sensu Clark 1988) è ancora poco indagata. Questo è problematico, visto che l'Early MSA precede i primi H. sapiens e che la tecnologia MSA potrebbe corrispondere all'adattamento comportamentale di molteplici popolazioni di ominidi. L'MSA sta gradualmente arrivando ad una rivalutazione insieme al concetto di modernità comportamentale. La visione di una singola origine e / o modernità africana è condivisa da molti ricercatori e.g. 34,35-37, ma i criteri che la definiscono sono fluttuanti e controversi 38,39.

Il progetto si articolerà in tre fasi.

1 : Diversità nell'MSA

Sarà valutata la diversità litica dell'MSA dell'Africa orientale (MIS 8-3). Il modello interpretativo corrente del MSA suggerisce una crescente regionalizzazione, che riflette una frammentazione geografica dei gruppi umani, basata su cambiamenti socio-ecologici, l'isolamento e l'adattamento 6-8. Si verificherà se le evidenze litiche riflettono regionalizzazione, tentando di isolare gli elementi che sono condivisi e quelli che mostrano regionalizzazione nella modalità di produzione e/o morfologia. Si utilizzeranno quindi un numero di siti chiave per verificarne le affinità. Queste saranno poi contestualizzate in termini di distribuzione geografica, dei tassi di variazione o stabilità nel tempo, e ambiente.

Saranno analizzate le industrie di due importanti località archeologiche:

1) Lago Turkana. Questa regione del nord del Kenya ha alcuni importanti siti con MSA e primi umani moderni (Omo Kibish, Kyabua, Eliye Springs, etc); il progetto IN-AFRICA (Direttore M. Lahr, Cambridge), ha scoperto alcuni nuovi siti nella parte SW del lago (Kaalakoel 3, Locharakwan 2, Lokodongot 2, Locharotome, Kyanyamangen). Questi siti forniranno nuovi dati sui modelli della variabilità locale.

2) Melka Kunture, Etiopia (Direttore M. Mussi, Roma - Sapienza). Il più importante sito MSA di Melka Kunture è Garba III, nella valle del Medio Awash (Mussi et al. 2013). I materiali da vecchi e nuovi scavi di Garba III e altri siti MSA nella zona forniranno un secondo campione di litica, per esaminare la variabilità nel MSA.

Le due aree di studio combinate forniranno un dato sulla di variabilità locale e regionale nella tecnologia MSA, in ordine cronologico che va dall'Early MSA (Garba III) a Late MSA sensu 9 (siti West Turkana).

Una terza area sarà aggiunta tramite nuovi scavi(cf.infra).

2: Out of East- Africa orientale

La fase 2 è dedicata ad un quadro comparativo più ampio. Diversi altri siti MSA saranno nuovamente analizzati. Questi siti includono Sai Island (Early MSA) e il sito scoperto di recente di Omdurman 16B3 (Late MSA) in Sudan, in corso di indagine da parte della Missione Italiana in Sudan (D. Usai), poi i siti Ateriani dalla Missione Italiana del Jebel Gharbi, Libia (E. Garcea): l'obiettivo sarà quello una volta consolidata la conoscenza della variabilità dell'Est Africa, di estenderla alle regioni adiacenti. Il risultato sarà una sintesi dei dati su scala panafriicana. I risultati dovrebbero portare a una valutazione dettagliata dei modelli di cambiamenti comportamentali attraverso l'evoluzione degli esseri umani moderni in Africa.

3 : Sfruttamento dei risultati e conclusioni

Il progetto di ricerca proposto permetterà di migliorare la nostra comprensione del contesto culturale della comparsa dei primi uomini moderni in Africa e aggiungere informazioni preziose per la nostra comprensione delle origini e del comportamento umano. Questo progetto sarà realizzato effettuando nuove ricerche in siti chiave in Africa orientale.

Molti progressi scientifici sono previsti al seguito di questo progetto, che fornirà una comprensione più ampia del contesto archeologico della nascita e dell'affermazione dell'uomo moderno. Il dibattito sulla modernità culturale è in corso, ma le testimonianze archeologiche dei primi H.sapiens sono ancora poco conosciute. È importante identificare le caratteristiche dei sistemi territoriali e sociali dei primi H.sapiens per valutare gli elementi paragonabili ad altri siti MSA e

di altre aree geografiche. La questione è già stata sollevata da Tryon e colleghi 10 affermando che " la nostra sfida è quella di individuare le firme del nascente adattamento iniziale di *H. sapiens* ". Il progetto parteciperà quindi a questa indagine.

Obiettivi primari includono rivalutare la diversità all'interno di MSA attraverso l'analisi dei manufatti utilizzando un approccio *chaîne opératoire*. Esso produrrà nuove località, così come l'analisi di nuovi materiali e l'unione dei risultati con quelli esistenti. Il contesto est-africano è fondamentale per analizzare la questione dello sviluppo regionale dell'MSA. Il confronto con sequenze analoghe produrrà nuovi elementi di prova per capire l'origine e la diffusione degli umani moderni. Il progetto proposto è un contributo significativo agli sforzi in corso per comprendere il rapporto tra modernità biologica e culturale.

METODI

1) Litica

La litica è spesso l'unica prova archeologica che ha resistito all'acidità perpetua del suolo indotta dall'attività vulcano-tettonica nella Rift Valley. Queste evidenze sono spesso nell'ombra delle questioni dominanti della modernità. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato l'utilità degli studi tecnologici; questi lavori hanno messo in luce: la presenza di alcune caratteristiche tecniche considerate completamente moderne a partire da 500 ka (produzione di lame: 40), l'importanza dello sviluppo del metodo Levallois nel processo di transizione dall'Acheuleano al sistema MSA 10, le implicazioni per i movimenti di popolazione 41 e l'importanza della documentazione delle caratteristiche tecniche per l'identificazione delle tradizioni regionali 33. È necessario riconoscere che le industrie litiche svolgono un ruolo importante nella comprensione del comportamento umano, delle capacità cognitive, dell'occupazione territoriale.

La comprensione delle sequenze di scheggiatura fornisce informazioni relative alle tradizioni culturali di una determinata area, evidenziando una possibile continuità nel tempo e/o rotture e innovazioni; la litica è il prodotto dell'azione sociale ed è incorporata nella società che ha prodotto i manufatti. L'analisi della litica fornisce dati sulle dinamiche insediative e la mobilità dei cacciatori-raccoglitori che li hanno prodotti e sulle funzioni del sito, così come le dimensioni e la forma dei territori. Attraverso il refitting e l'analisi delle superfici, possiamo anche avere dei dati sull'integrità di un sito e il possibile disturbo post-deposizionale. Tutti questi dati contribuiscono a costruire nuove ipotesi di ricerca legate al territorio e periodo di studio, soprattutto se collegato ad altri dati disponibili. L'analisi tecnologica qui proposta è estremamente puntuale: non è mai stata utilizzata in modo esaustivo in Africa orientale, dove le analisi raramente vanno oltre le descrizioni morfologiche. Seguendo il metodo della *chaîne opératoire*, i materiali litici sono esaminati come una sequenza di diverse azioni tecniche e le strategie per la riduzione sono analizzate alla luce di un processo tecno-economico 42-47. Le materie prime vengono analizzate e le modalità di approvvigionamento sono testate attraverso l'individuazione delle fonti, per valutare i territori nel Pleistocene. Le superfici sono analizzate per valutare eventuali fattori post-deposizionali. Una classificazione di nuclei, particolarmente significativi nella valutazione dei metodi di scheggiatura, verrà effettuata collegandoli a un metodo di produzione, con l'identificazione del numero e direzione delle superfici di scheggiatura, la presenza/assenza di un piano di percussione. L'analisi delle schegge tiene conto del tipo di tallone, il numero e la direzione di negativi sulla faccia dorsale, la forma e la sezione trasversale, la presenza di ritocco. Nei manufatti ritoccati si studiano anche: posizione e il tipo di ritocco, e le strategie di riduzione, riciclo e riuso.

2) Indagini e scavi

ES è attualmente impegnata in due missioni sul campo: la missione italiana a Melka Kunture (Etiopia) e il progetto In-Africa (Cambridge). Questa fase aggiungerà una terza e nuova regione al campione del progetto. Una missione campo sarà inaugurata nel 2015: la riapertura dei due siti etiopi di Yavello e Gothera, nel sud dell'Etiopia. Questi siti sono stati scoperti da JD Clark ma nessuna ulteriore ricerca è stata condotta dagli anni '60. L'obiettivo iniziale è quello di fornire una lettura dettagliata del record stratigrafico. Questo lavoro sarà fatto da geologi/sedimentologi (Dr. A. Zerboni, Milano) e archeologi in collaborazione. La micromorfologia dei suoli sarà usata per studiare l'origine antropica, alterazione chimica e meccanica dei sedimenti.

Durante lo scavo, useremo metodi standard per scavi del Paleolitico. Tutti gli oggetti superiori a 0.5 cm saranno misurati utilizzando una stazione totale. L'orientamento e inclinazione di oggetti superiori a 2,5cm verranno registrati. All'interno delle unità stratigrafiche, saranno raccolti i sedimenti per metro quadrato in tagli arbitrarie di max. 2,5 cm di spessore. Questi campioni di sedimenti saranno setacciati ad acqua per recuperare le frazioni più piccole.

Il processo di documentazione è digitale, integrato da diari, schizzi e disegni. Le evidenze antropiche saranno registrate con la stazione totale, misurando contorno, punti della superficie e linee di discontinuità. I punti vengono codificati e memorizzati nella stazione totale. Ulteriori informazioni (orientamento, inclinazione, livelli, etc.) verrà registrato in un computer palmare e sincronizzato con il database di Access. I dati della stazione totale sono importati automaticamente in ArcGIS.

La datazione OSL (48,49,50) sarà utilizzata per datare la sequenza generale dei sedimenti al di là dei limiti della tecnica al radiocarbonio. Un minimo di 10 campioni OSL sarà datato, insieme a 10 AMS di campioni ossei dei livelli superiori. Le date AMS saranno trattate presso l'Istituto Max Planck di Lipsia con il metodo dell'ultrafiltrazione 51.

Inoltre, si organizzerà una ricognizione dell'area intorno ai siti, alla ricerca di siti del Pleistocene Medio. La metà meridionale del Chew Bahir Rift è un bacino completamente sviluppato con margini di rift ben definiti. Alla fine degli anni '90, il progetto Konso ha condotto indagini di ricognizione nella metà settentrionale del bacino: sono stati identificati siti con strumenti di pietra e sono stati raccolte ceneri vulcaniche per l'analisi chimica e la correlazione con i tufi delle aree di Konso e Omo. Nell'area sono stati identificate località con abbondanti strumenti litici e fauna, tra cui un fossile di ominide. Le informazioni biostratigrafiche suggeriscono che il record faunistico, costituito da bovidi, primati, suidi e altri 22 taxa, è attribuibile al Pleistocene medio. Il record archeologico sembra rappresentare una transizione Acheulean/MSA o siti MSA.

Indagini sul campo del progetto coinvolgeranno diverse fasi : 1-remote sensing per la ricostruzione paleo-ambiente; 2) Ricognizione dei depositi archeologici e fossiliferi utilizzando GPS portatili e fotografia digitale; 3-indagine geomorfologica e stratigrafica ; 4-raccolta di materiale informativo di superficie; 5-mappatura con stazione totale e scavo di luoghi specifici in cui sono identificati fossili/depositi archeologici particolarmente importanti; 6-raccolta di campioni. Tutti i dati sono inseriti nel GIS del progetto e nei database.

Risultati finali: pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed sono il risultato scientifico primario del progetto. La partecipazione alle conferenze internazionali garantirà visibilità al progetto e contribuire a creare una rete.

Inglese

The archaeology of East Africa has the potential to play an essential role in the understanding of the behavioural evolution of modern humans. This region yielded the oldest known fossils from our species 1,2. The date range for the earliest modern human is consistent with the expected coalescence for the whole mitochondrial DNA diversity in living humans 3; also the genetic evidence shows that the gene pool in African and non African population diverged sometime between 70 and 50 kya 4.

However, while fossils provide an evolutionary setting for the origin of our species, it is only through archaeology that we can analyse the evolution of the behaviour. Stone tools constitute the bulk of the evidence to study hominin behavioural variability, and are significantly abundant compared to fossils.

The Middle Stone Age (MSA) is the archaeological context for the evolution of modern humans. All of the *H. sapiens* fossils from East Africa are associated with MSA. However, there is not a simple correlation between fossils and archaeological techno-complexes; MSA technology is not exclusive to *H. sapiens* but occurs in older and non-AMH (Anatomically Modern Humans) contexts. The oldest MSA sites in eastern Africa 5 dated at ~276 kya, are at least 70 kya older than the first *H. sapiens*. This could imply that the sequence of evolutionary change is behavioural first, and then anatomical (and, through the genetics, perhaps demographic). The archaeological signature of so called "modern behaviour" (*sensu stricto*) is later, with the time range for significant behavioural innovation in Africa occurring 100 to 70 kya.

State of the art

Research in East Africa is crucial to understand human origins, in the time span corresponding to the first fossil evidence of *H. sapiens*. This is the area where the earliest modern humans could be endemic 8. The new discoveries and dating of fossils together with the genetic evidence are consistent with this region providing the source population(s) for subsequent dispersals out of Africa. This evidence has led to a renewed interest in the MSA over the past decade, since all of the early fossils of *H. sapiens* from East Africa are associated with MSA artefacts. Most of the specimens are from Ethiopia: Kibish Formation 2,11,12, Herto Member of the Bouri Formation 1,13, Garba III at Melka Kunture 14, Aduma 15,16 and Porc Epic 17-20. Specimens from Tanzania are the Upper Ng'oloba Beds at Laetoli 21, Mumba 22, and possibly the Lake Eyasi 23-25. The specimen from Singa in Sudan has been widely debated, but is probably associated with MSA lithics 26-28. However, despite the importance of the available evidence, the knowledge about evolutionary and behavioural patterns among hominin populations in Eastern Africa during the last 200 kya is still poor. Although there is a considerable number of sites known, relatively few of these are well-dated and most of the East African record consist in open air sites 29. The patchy distribution of East African MSA sites is reflected in the intermittent nature of their investigation 30. The contrast between the well-studied human fossil record and the paucity of data about MSA technology is striking. The MSA is conventionally 6,31 defined as techno complex characterized by points and the frequent use of Levallois methods, lacking the large cutting tools found in ESA. However, the definition of this technology has been often changing in time 32,33. A technological reassessment of MSA has been attempted only in recent years but the regional variability is still poorly investigated. This is even more problematic, considering that Early MSA predates the first *H. sapiens* fossils and that the MSA technology could include the behavioural adaptation of multiple hominin populations. The MSA is gradually coming to a reassessing including the concept of behavioural modernity. The vision of a single origin and/or African modernity is shared by many researchers e.g. 34,35-37, but the criteria that define it are fluctuating and controversial 38,39.

The project will be articulated in three tasks.

Task 1: Diversity in MSA

We will estimate the East African lithic diversity within MSA (MIS8-3). The current interpretative model of the MSA suggests increasing regionalisation, reflecting a geographical fragmentation of human groups based on changing socioecology, isolation and local adaptation 6-8. We will test whether the lithic evidence reflects

regionality, by attempting to isolate analytically those elements that are shared across assemblages (due to ancestry or functional and technological constraints) and those that display regionality in production and/or form. This will thus use a number of key sites to test for markers of affinity. These markers will then be contextualized in terms of geographical distribution, rates of change or stability across time, and environment.

Lithic analyses from two outstanding archaeological localities will be carried:

1) Lake Turkana. This region of northern Kenya has some major MSA and early modern human localities recorded (Omo Kibbish, Kyabua, Eliye Springs, etc.), and IN-AFRICA project (PI M. Lahr, Cambridge), has exposed several new ones to the SW of the lake (Kyalakoel 3, Locharakwan 2, Lokodongot 2, Locharatome, Kyanymangen). These sites, containing lithics and fossils, will provide a new data on local patterns of variability.

2) Melka Kunture, Ethiopia (currently investigated by M. Mussi, University of Rome- Sapienza). The main MSA site from Melka Kunture is Garba III, in the Middle Awash Valley (Mussi et al. 2013). Archived and recently excavated material from Garba III and other MSA sites in the area will provide a second local dataset of lithics, to examine MSA lithic variability.

The two study areas combined will provide a signal of local and regional variability in MSA technology, chronologically spanning from Early MSA (Garba III) to Later MSA sensu 9 (West Turkana).

A third set of data will come from the new excavations (see further).

Task 2: Out of East Africa

Task 2 is devoted to a broader comparative framework. Several other MSA sites will be re-analysed. These sites include Sai Island (Early MSA) and the newly discovered site of Omdurman 16B3 (end of MSA) in Sudan, current investigated by the Italian Mission in Sudan (PI D. Usai), then Aterian sites from Italian Mission in Jebel Gharbi, Libya (PI E. Garcea): the aim will be to strengthen the picture of East African variability, extend to other adjacent regions of Africa. The outcome will be a synthesis of data on national and international scales. The results should lead to a detailed assessment of the patterns of behavioural changes across the evolution of modern humans in Africa.

Task 3: Exploitation of results and overview

Data analysis and exploitation of results will be conducted during the project when Tasks 1-4 will be completed, and when data will be available. The first publications from this task will be produced during the last months of the project (30-36 months).

The proposed research project will improve our understanding of the cultural context of the emergence of the early modern humans in Africa and will add valuable information to our understanding of human origins and behaviour. This project will be accomplished by conducting new research at key sites in East Africa.

Many scientific advances are expected as a result of this project that will provide a better understanding of the context of the emergence and affirmation of AMH. The debate on cultural modernity is ongoing, but the archaeological evidence of early AMH is still poorly understood. It is important to identify the characteristics of territorial and social systems of the first AMH to assess comparable elements with more recent MSA sites and other geographical areas. This issue has already been raised by Tryon and colleagues. 10 stating "our challenge is to detect the signatures of the emerging early adaptation of *H. sapiens*". The project will participate in this inquiry.

Primary goals include reassessing diversity within MSA through artefact analysis utilizing a chaîne opératoire approach. It will produce new localities, as well as analyse new assemblages and synthesise with existing ones. The focus on East Africa and geographical variability addresses the key question of developing regionality in the MSA. Comparison with analogous sequences will produce new evidence for understanding the origin and spread of the modern humans. The proposed project is a significant contribution to current efforts to understand the much debated topic concerning the relationship between biological and cultural modernity.

METHODS

1) Lithics

Lithics are often the only archaeological evidence that resisted soil acidity induced by perpetual volcano-tectonic activity in the Rift Valley crossing East Africa. These manifestations are often in the shadow of the dominant questions of modernity. However, recent work has demonstrated the utility of technological studies of lithic assemblages. These works have highlighted: the presence of some technical features considered fully modern blade production from 500 ka: 40, the importance of the development of the Levallois method in the transitional process from the Acheulean to the MSA 10, the implications for population movements 41 and the importance of the documentation of technical features for the identification of regional traditions 33. Reconsideration that lithics play a potentially informative role in the understanding of human behaviour, cognition, territorial occupation and mobility is necessary.

An understanding of knapping sequences gives relevant information about local cultural traditions of a specific area, highlighting possible continuity through time and/or breaks and innovative traits; lithics are the product of social action and embedded in the societies that produced them. Lithic analysis provides insights into settlement dynamics and mobility of the hunter gatherers that produced them, and are informative about site functions, as well as size and shape of territories. Through refitting and surface preservation analysis, we can also have insights into the integrity of a site and possible post-depositional disturbance. All these data contribute to build new research questions specifically related to the area and time period of study, especially when linked to other available data. The technological analysis proposed here is extremely sharp: it has never been used exhaustively in East Africa where analyses rarely go beyond morphological descriptions. Following the chaîne opératoire method, lithic productions are examined as a sequence of diverse technical actions and reduction strategies embedded in a techno-economic process 42-47. Raw materials are analysed and procurement patterns are tested through the identification of the sources, to assess territories in Pleistocene. The surfaces are analysed to assess eventual post-depositional factors, and patina is described. A classification of cores, particularly informative in the assessment of knapping methods, will be performed linking them to a production method, using the identification of the number of flaking surfaces and direction, the presence/absence of a prepared striking platform. The analysis of flakes takes into account the type of butt, the number and direction of negative scars on the dorsal face, the shape and cross-section, the presence of hinged removals, the presence of retouch. Retouched items are also described: location and type of retouch are taken into account, and strategies of reduction, recycling and reuse are tested.

2) Surveys and excavations

The PI is currently involved in two ongoing field missions: the Italian Mission in Melka Kunture (Ethiopia), and the In-Africa project (PI M. Lahr, Cambridge). Those field projects will continue during the whole duration of (H)ORIGIN and contribute to its progress. This phase will add a third and novel region to the project sample. A field mission will be enhanced in 2015: the re-opening of the two Ethiopian sites of Yavello and Gothara, in southern Ethiopia. Those sites were discovered by J.D. Clark but no further research was carried on since the 60's. In Summer 2015, a first expedition will be organized and continue until the end of (H)ORIGIN. The initial goal is to provide a detailed reading of the stratigraphic record. This work will be done by geologists/sedimentologists (Dr. A. Zerbini, Milan University) and archaeologists in collaboration, applying geological and sedimentological analysis. Soil micromorphology will be used to investigate the anthropogenic, chemical and mechanical alteration of sediments.

During excavation, we will use standard methods for Palaeolithic excavations. All objects longer than 0.5 cm will be measured in place using a total station. The orientation and inclination of objects greater than 2.5 cm, will be recorded. Within stratigraphic units, sediment will be collected per quarter square meter in arbitrary spits of max. 2.5 cm thickness. These aggregate sediment samples will be wet-sieved (both 3 and 1 mm mesh) for recovering the smallest fractions.

The documentation process is digital, supplemented by sector-diaries, situational sketches and field drawings. Anthropogenic features will be recorded with the total station by measuring an outline, surface points and surface breaklines. Measured points are coded and stored in the total station. Surface and sediment-unit interface spot heights will be recorded utilizing a surface scanner. Additional information (orientation, dip, inclination, find category, layer, etc.) will be recorded in a handheld computer and synchronized with Access databases. Total station data is automatically imported to ArcGIS.

OSL dating for methodology see 48,49,50 will be used for dating the general sediment sequence beyond the limits of the radiocarbon technique. A minimum of 10 OSL samples will be dated, together with 10 AMS bone samples of the Upper Levels. The AMS dates will be processed at the Max Planck Institute, Leipzig with the Ultrafiltration method 51.

Moreover, the area around the sites will be surveyed, searching for evidence of Middle Pleistocene Sites. The southern half of the Chew Bahir Rift (Weyto Basin) is a fully developed basin with well-defined rift margins. In the late 1990s, the Konso project conducted reconnaissance surveys in the northern half of the basin: localities with stone tools were identified and volcanic ashes were collected for chemical analysis and correlation with tuffs from the Konso and Omo study areas.

Potential localities with abundant stone tools and fauna, including a hominid fossil were identified. Biostratigraphic information suggests that the faunal record, consisting of bovids, primates, suids, and other 22 taxa, is middle Pleistocene in age. The archaeological records appear to represent a transition from Acheulean to MSA industry while other localities contain classic MSA tools.

The project's field surveys will involve several phases: 1-remote sensing and imaging to reconstruct paleo-environment; 2-field-based survey for archaeological and fossiliferous deposits using hand-held GPS coordinate recorders and digital photography; 3-geomorphological and stratigraphic survey; 4-collection of informative surface material; 5-total station mapping and excavation of specific sites where particularly important and/or informative fossil/archaeological deposits of later Quaternary age are identified; 6-collection of dating samples. All data are entered into the project's GIS and finds databases, including photographs.

Deliverables: Scientific publications in peer-reviewed international journals are the primary scientific outcome of the project. Participation to international conferences will guarantee visibility to the project and contribute to create a network.

REFERENCES

- Assefa, Z. (2006). *Journal of Human Evolution* 51(1): 50-75.
- Brauer, G. and M. J. Mehlman (1988). *American Journal of Physical Anthropology* 75(1): 69-76.
- Brown, F. H. and C. R. Fuller (2008). *Journal of Human Evolution* 55(3): 366-403.
- Clark, J. D. (1988) *Journal of World Prehistory* 2(3): 235-305.
- Clark, J. D., K. D. Williamson, et al. (1984) *African Archaeological Review* 2(1): 37-71.
- Clark, J. D., Y. Yonas Beyene, et al. (2003). *Nature* 423: 747-752.
- Conard, N. J. (2010). *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(17): 7621-7622.
- Day, M. H., M. D. Leakey, et al. (1980) *Nature* 284(5751): 55-56.
- Deacon, H. J. (2001). *Modern human emergence: An African archaeological perspective. Humanity from African naissance to coming millennia: colloquia in human biology andp alaeoanthropology*. P. V. Tobias, M. A. Raath, J. Maggi-Cecchi and G. A. Doyle. Florence, University of Florence.
- Dominguez-Rodrigo, M., F. Diez-Martin, et al. (2007). *Journal of African Archaeology* 5(1): 47-78.
- Dominguez-Rodrigo, M., A. Mabulla, et al. (2008). *Journal of Human Evolution* 54: 899-903.
- Douze, K. (2012) University of Bordeaux 1. Bordeaux PhD.
- Foley, R. and C. Gamble (2009) *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364(1533): 3267-3279.
- Ingman, M., H 408(6813): 708
- Inizan, M.-L., J Tixier, J. (1995) *Technologie de*
- Johnson, C. R. *Human Evolut*
- Klein, R. G. (2 *Research* 57(1)
- Lahr, M. and R *late Quaternary Population dyn Cambridge, Sp*
- Leroi-Gourhan *Technique et la*
- Marean, C., M 449.
- McBrearty, S. *Human Evolut*
- McBrearty, S. *Middle Stone A Transitions Be*
- McBurney, C. *Homo Sapiens Stichting Nede Praehistorie*.
- McDermott, F. *Human Evolut*
- McDougall, I., 733-736.
- Mehlman, M. J *science* 14(2):
- Mellars, P. (20

Geneste, J.-M. (1985). Université de Bordeaux 1.
Bordeaux.

182.

Geneste, J. M. (1991). Techniques & culture 17-18: 3-35.

Morgan, L. E. 1967-970.

Goodwin, A. J. H. and C. van Riet Lowe (1929). Annals of the South Africa Museum 27: 1-289.

Murray, A. S. 1967-970.

Haile-Selassie, Y., B. Asfaw, et al. (2004). Am. J. Phys. Anthropol 123: 1-10.

Mussi, M., F. A. 1967-970.

- Leroi-Gourhan, A. (1964). *Le geste et la parole I, Technique et langage*. Paris.
- Marean, C., M. Bar-Matthews, et al. (2007). "Early human use of marine resources and pigment in South Africa during the Middle Pleistocene." *Nature* 449.
- McBrearty, S. and A. S. Brooks (2000). "The revolution that wasn't: a new interpretation of the origin of modern human behaviour." *Journal of Human Evolution* 39: 453-563.
- McBrearty, S. and C. Tryon (2006). From Acheulean to Middle Stone Age in the Kyapthurin Formation, Kenya. *Transitions Before the Transition*: 257-277.
- McBurney, C. B. M. (1977). *Archaeology and the Homo Sapiens: Sapiens Problem in Northern Africa*, Stichting Nederlands Museum voor Anthropologie en Praehistorie.
- McDermott, F., C. Stringer, et al. (1996). "New Late-Pleistocene uranium/thorium and ESR dates for the Singa hominid (Sudan)." *Journal of Human Evolution* 31(6): 507-516.
- McDougall, I., F. H. Brown, et al. (2005). "Stratigraphic placement and age of modern humans from Kibish, Ethiopia." *Nature* 433 733-736.
- Mehlman, M. J. (1987). "Provenience, age and associations of archaic *Homo sapiens* crania from Lake Eyasi, Tanzania." *Journal of archaeological science* 14(2): 133-162.
- Mellars, P. (2006). "Archeology and the Dispersal of Modern Humans in Europe: Deconstructing the "Aurignacian"." *Evolutionary Anthropology* 15: 167-182.
- Morgan, L. E. and P. R. Renne (2008). "Diachronous dawn of Africa's Middle Stone Age: New 40Ar/39Ar ages from the Ethiopian Rift."
- Pelegrin, J. (1988). *Le comportement technique et culturel des hommes du Paléolithique*. Oxford, BAR International Series 374.
- Perlès, C. (1991). *Les premières et dernières conceptions opposées des technologies lithiques respectives*. Ann. Hist. Nat. Paris 12: 1-10.
- Pleurdeau, D. (2006). Behavior in the Middle Stone Age: Lithic Assemblages from Dawa, Ethiopia. *Journal of Human Evolution* 22(4): 177-197.
- Rifkin, R. F. (2006). The Middle Stone Age in East Africa: A prehistoric behavioral revolution. *Archaeology* 31(1): 1-10.
- Robertshaw, P. (1987). *Archaeology, Anthropology and the Middle Stone Age in East Africa*. London, Duckworth.
- Rose, J. I., V. I. (2006). The Complex of Dawa, Ethiopia: A Middle Stone Age Industry. *Journal of Human Evolution* ONE 6(11): e28.
- Rosso, D. E., F. (2006). "Stratigraphic and taphonomic evidence for ochre processing at Dawa, Ethiopia." *Journal of Human Evolution* 51(2): 155-162.
- Shea, J. (2011). *The Middle Stone Age in East Africa: A prehistoric behavioral revolution*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Shea, J. J. (2008). *The Middle Stone Age in East Africa: A prehistoric behavioral revolution*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Geology 36(12): 967-970.

Journal of Hum

Murray, A. S. and A. G. Wintle (2003). "The single aliquot regenerative dose protocol: potential for improvements in reliability." Radiation Measurements 37(4): 377-381.

Soares, P., L. E. for Purifying Se Mitochondrial M Journal of Hum

Mussi, M., F. Altamura, et al. (2013). "Garba III (Melka Kunture, Ethiopia): a MSA site with archaic Homo sapiens remains revisited." Quaternary International(0).

Spoor, F., C. St temporal bone p from Sudan." A anthropology 10

Stokes, S., R. Hetzel, et al. (2003). "Combined IRSL-OSL single aliquot regeneration (SAR) equivalent dose estimates from source proximal Chinese loess." *Quaternary Science Reviews* 22(10): 975-983.

Talamo, S. and M. Richards (2011). "A COMPARISON OF BONE PRETREATMENT METHODS FOR AMS DATING OF SAMPLES > 30,000 BP." *Radiocarbon* 53(3).

Tryon, C. A. and J. T. Faith (2014). "Variability in the Middle Stone Age of Eastern Africa." *Current Anthropology* 54(S8): S234-S254.

Tryon, C. A., S. McBrearty, et al. (2005). "Levallois Lithic Technology from the Kyapthurin Formation, Kenya: Acheulian Origin and Middle Stone Age Diversity." *African Archaeological Review* 22(4): 199-229.

Watanuki, T., A. S. Murray, et al. (2003). "A comparison of OSL ages derived from silt-sized quartz and polymineral grains from Chinese loess." *Quaternary Science Reviews* 22(10): 991-997.

White, T. D., B. Asfaw, et al. (2003). "Pleistocene *Homo sapiens* from Middle Awash, Ethiopia." *Nature* 423(6941): 742-747.

Yellen, J., A. S. Brooks, et al. (2005). "The archaeology of Aduma Middle Stone Age sites in the Awash Valley, Ethiopia." *Palaeoanthropology* 10: 25-100.

COSTO COMPLESSIVO DEL PROGRAMMA

Voce di spesa	Spesa (€)	Descrizione dettagliata (in italiano) (max 5 righe)	Descrizione dettagliata (in inglese) (max 5 righe)

Materiale inventariabile	24.763,00	Laptop per lavorare sui dati e per le missioni all'estero. Calibro Mitutoyo per acquisire i dati. Fotocamera Nikon con obiettivo per macro (laboratorio) e paesaggi (missioni). Microscopio 3d per analisi materiali. Stazione totale e GPS per scavi. Arc GIS software per elaborare dati. Prezzi stimati sui prezzi correnti.	1 laptop for data processing, 1 for field trips; Camera needed for field and lab; Data collection trough Mitutoyo Calipers; 3-D Microscope, for artifact analysis; Total station and GPS necessary for the field; Arc-GIS software to process field data. All costs are estimates with the current prices as displayed in on-line shops.
Pubblicazioni	0,00		
Missioni	14.300,00	Missione in Etiopia un mese all'anno: volo 600Euro, Soggiorno 50\$+30G, noleggio auto 115\$*21g. Missione Kenya volo 700Euro, Soggiorno 50\$+30G.	Mission in Etiopia one month a year (three years): flight 600Euro, accomodation 50\$+30G, car rental 115\$*21g. Mission in Kenya one month a year (three years): flight 700Euro, accomodation 50\$+30G.
Altro	2.650,00	L'autorità Etiope chiede una tassa di 25\$ al giorno per studioso ed una tassa che corrisponde al 10% del budget. Calcolato su tre missioni di 30 giorni l'una.	The ARCCHS asks to researchers a fee of 25\$/day to have the access to the collection and to occupy an office in the museum. They ask a fee of 10% of the project budget/year.
	41.713,00		

LETTERE DI PRESENTAZIONE

n°	Nome	Cognome	Qualifica	E-mail	Ente
1.	JEAN JACQUES	HUBLIN	Direttore del Dipartimento	hublin@eva.mpg.de	Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Departement of Human Evolution, Leipzig
2.	MARTA	MIRAZON LAHR	Director of the Duckworth Laboratory	mbml1@cam.ac.uk	Dept. of Archaeology & Anthropology University of Cambridge

La domanda è stata presentata in data 23/04/2014 alle ore 18:02

ALLEGATI

Autocertificazione di stabile e continuativa permanenza all'estero, con impegno in attività didattiche o di ricerca, da almeno un triennio alla data di scadenza delle domande

[Autocertificazione_EES.pdf](#)

Pubblicazione realizzata nell'ultimo triennio

[Spinapolice2012.pdf](#)

Programma Per Giovani Ricercatori

"Rita Levi Montalcini"

PROPOSTA DI CONTRATTO

Codice: PGR13EHN2B

DATI GENERALI STUDIOSO

Nome	<i>LUCIA</i>
Cognome	<i>STEFANINI</i>
Nato/a a	<i>LA SPEZIA</i>
il	<i>18/10/1980</i>
Nazionalità	<i>Italy</i>
Qualifica Dottore di ricerca o titolo equivalente o superiore	<i>Dottore di Ricerca</i>
Stato di provenienza attuale	<i>United Kingdom</i>
Ente	<i>University of Reading</i>
Dottore di ricerca dal (tra il 1 novembre 2007 e il 31 ottobre 2010)	<i>28/01/2008</i>
Titolo conseguito presso	<i>Università degli Studi di Pavia</i>
Data inizio attività all'estero (non oltre il 24 aprile 2011)	<i>15/05/2008</i>

ATTIVITÀ DI DIDATTICA E/O DI RICERCA SVOLTE ALL'ESTERO NELL'ULTIMO TRIENNIO

n°	Dal	Al	Presso (indicare l'Ente)	In qualità di (specificare la tipologia di contratto)
1.	<i>01/08/2013</i>	<i>23/04/2014</i>	<i>University of Reading, Reading, United Kingdom</i>	<i>Senior Research Fellow</i>
2.	<i>21/01/2012</i>	<i>31/07/2013</i>		<i>Research Assistant</i>

			<i>University of North Carolina, Chapel Hill, USA</i>	
3.	<i>01/06/2011</i>	<i>20/01/2012</i>	<i>University of North Carolina, Chapel Hill, USA</i>	<i>Post-Doctoral Fellow</i>
4.	<i>15/05/2008</i>	<i>31/05/2011</i>	<i>Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA</i>	<i>Post-Doctoral Fellow</i>

☒ **Dichiaro inoltre di non aver ricoperto alcuna posizione presso enti/istituzioni, universitarie e non, nel territorio dello Stato italiano.**

RECAPITO DELLO STUDIOSO

Indirizzo	<i>100A FOXHILL ROAD</i>
CAP	<i>RG1 5QR</i>
Città	<i>READING</i>
Paese	<i>United Kingdom</i>
Email	<i>lucia.stefanini@gmail.com</i>
Telefono	<i>0044 7454 373636</i>

CURRICULUM SCIENTIFICO

Italiano

INFORMAZIONI PERSONALI:

Nome e Cognome: Lucia Stefanini

Luogo e Data di Nascita: La Spezia, 18 Ottobre 1980

Cittadinanza: Italiana

Indirizzo (casa): 100A Foxhill Road, Reading, RG1 5QR, UK

Indirizzo (ufficio): Università di Reading, Scienze Biologiche, Harborne Bldg. ufficio 163, Reading, RG6 6AS, UK

Telefono (ufficio): +44 0118 378 6439

Telefono (cellulare UK): +44 7454 373636

Telefono (cellulare IT): +39 335 545 3017

E-mail: lucia.stefanini@gmail.com

POSIZIONI:

Attuale Posizione (da Agosto 2013): SENIOR RESEARCH FELLOW (equivalente a Ricercatore a tempo determinato), Istituto di Ricerca Cardiovascolare e Metabolica (ICMR), Università di Reading, Regno Unito (UK)

2012-2013: RESEARCH ASSISTANT PROFESSOR (equivalente a Ricercatore a tempo determinato), Dip. Biochimica e Biofisica, Università del Nord Carolina (UNC), Chapel Hill, Stati Uniti

*Uniti d'America (USA)**EDUCAZIONE e TRAINING:**2011-2012: Post-Doc in Biochimica e Biofisica, UNC, Chapel Hill, USA (Mentore: Prof. Bergmeier)**2008-2011: Post-Doc in Ematologia, Thomas Jefferson University (TJU), Filadelfia, USA (Mentore: Prof. Bergmeier)**2004-2008: Dottorato di Ricerca in Biochimica, Università di Pavia, IT (Mentore: Prof. Torti)**1999-2004: Laurea (110/110 e lode) in Scienze Biologiche (ordinamento quinquennale), Università di Pavia, IT (Mentori: Prof. Torti e Prof. Balduini)**ONORI E PREMI:**2013: "Kenneth M. Brinkhous Young Investigator Prize" per lo studio della Trombosi, ATVB, Orlando, USA**2013: "Young Investigator Award", XXIV Congresso ISTH, Amsterdam, Olanda (NL)**2012: "University Research Council Spring Award", UNC, Chapel Hill, USA**2011: "U.S. New Investigator Travel Award", XXIII Congresso ISTH, Kyoto, Japan (JP)**2010: Migliore presentazione, Simposio di Ricerca, TJU, USA**2009: "Postdoctoral Travel Fellowship", TJU, USA**2009: "ASH Travel Award", 51° Meeting Annuale ASH, USA**2009: Migliore presentazione, Simposio di Ricerca, TJU, USA**2009: Migliore presentazione, 51° Meeting Annuale ASH, USA**2006: Migliore dissertazione, Scuola Avanzata di Formazione Integrata (SAFI), Università di Pavia, IT**2004-2006: Borsa di Dottorato, Ministero dell'Istruzione Italiana, IT**AFFILIAZIONI PROFESSIONALI:**2013-oggi: Membro Associato della "Faculty of 1000"**2012-oggi: Membro della "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH)**2011-oggi: Membro della "American Heart Association" (AHA)**2008-oggi: Membro della "American Society of Hematology" (ASH)**ATTUALE FINANZIAMENTO DI RICERCA:**BORSA CONGIUNTA EHA-ISTH**Attiva: 1 GENNAIO 2013 – 31 DICEMBRE 2014**Principale Investigatore: LUCIA STEFANINI**Agenzie: EHA (European Haematology Association) e ISTH**Titolo: Modulazione dell'attivazione piastrinica mediata da Rap1 con inibitori della prenilazione (statine e inibitori della geranilgeranil-transferasi).**PROGETTI DI RICERCA e COLLABORAZIONI:**2012-oggi: Identificazione dell'elusivo regolatore piastrinico di RAP che segnala a valle del recettore P2Y12, target dei più utilizzati farmaci anti-piastrinici (in collaborazione con la Dott.ssa Peters, Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA). Il manoscritto è stato appena sottoposto alla considerazione della rivista NATURE MEDICINE.**2012-2014: Caratterizzazione di topi transgenici esprimenti forme mutanti della proteina TALIN per identificare nuove strategie che riducano la velocità di attivazione RAP-dipendente delle integrine e quindi prevengano la trombosi con minimi effetti negativi sull'emostasi (in collaborazione con il Dott. Petrich, Università della California, San Diego, USA). Questo studio è stato recentemente pubblicato sulla rivista BLOOD.**2012-2013: Generazione di un biosensore di RAP1 basato sulla tecnologia FRET per studiare le dinamiche spazio-temporali dell'attivazione di RAP1 in cellule (in collaborazione con il Prof. Hahn, Dip. Farmacologia, UNC, Chapel Hill, USA).**2011-2013: Studio mediante spettroscopia NMR delle interazioni molecolari del dominio C1 di CalDAG-GEFI (in collaborazione con la Prof.ssa Campbell, Dip. Biofisica, UNC, Chapel Hill, USA).**2009-2011: Analisi del ruolo delle due principali vie di regolazione di RAP nella formazione del trombo piastrinico. Durante questo studio ho stabilito nel laboratorio di W. Bergmeier e con il supporto dei Professori Diamond e Poncz (Upenn, Filadelfia, USA) l'uso di camere di flusso microfluidiche e del modello di trombosi indotta da laser per studiare la formazione del trombo in*

condizioni fisiologiche di flusso sanguigno ex vivo e in vivo, rispettivamente.

2009-2011: Studio in vivo della relazione tra struttura e funzione di CalDAG-GEFI mediante l'uso di chimere murine generate con midollo osseo modificato mediante trasduzione retrovirale (in collaborazione con il Prof. Kahn, Upenn, Filadelfia, USA).

2008-2013: Studio del ruolo di CalDAG-GEFI, il principale attivatore di RAP, nell'attivazione piastrinica.

2004-2008: Analisi con topi transgenici del ruolo delle distinte isoforme di PI3K nell'attivazione piastrinica (Tesi di Dottorato sotto la supervisione del Prof. Torti e in collaborazione con il Prof. Hirsch, Università di Torino, IT).

2002-2004: Studio del meccanismo del recettore FcγRIIA nel potenziamento dell'attivazione piastrinica indotta da basse dosi di agonisti (Tesi di Laurea sotto la supervisione del Prof. Torti).

PRESENTAZIONI NAZIONALI E INTERNAZIONALI:

Prossimamente: Invitata al Meeting Annuale della "British Society for Haemostasis & Thrombosis" che si terrà a Edinburgo, 7-9 October 2014

2013: 14° "UK Platelet Meeting", Birmingham, UK

2013: XXIV Congresso ISTH, Amsterdam, NL

2013: "Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology" (ATVB) 2013, Orlando, USA

2013: "Gordon Research Conference" (GRC) su "Cell Biology of Platelets and Megakaryocytes", Galveston, USA

2012: GRC su "Haemostasis", Waterville Valley, USA

2012: 6° Simposio sull'Emostasi, Chapel Hill, USA

2012: Simposio congiunto di "Integrative Vascular Biology" e del "McAllister Heart Institute", Chapel Hill, USA

2011: XXIII Congresso ISTH, Kyoto, JP

2011: ATVB 2011, Chicago, USA

2010: GRC su "Haemostasis", Waterville Valley, USA

2010: Filadelfia Workshop su Emostasi e Trombosi, USA

2010: "Upenn Platelet club", Filadelfia USA

2009: ASH 51° Meeting Annuale, New Orleans, USA

2009: XXII Congresso ISTH, Boston, USA

2009: Filadelfia Workshop su Emostasi e Trombosi, USA

2009: "Upenn Platelet club", Filadelfia, USA

2008: ASH 50° Meeting Annuale, San Francisco, USA

2008: Filadelfia Workshop su Emostasi e Trombosi, USA

2008: "Upenn Platelet club", Filadelfia, USA

2007: Gruppo di Studio delle Piastrine, Lonigo, IT

2006: Proteine, Società Italiana di Biochimica, Novara, IT

2006: 8° UK Platelet Meeting, Reading, UK

2005: Gruppo di Studio delle Piastrine, Abano Terme, IT

ESPERIENZE DIDATTICHE:

2014: Supervisore di studenti per il "Undergraduate Research Opportunities Programme", Università di Reading, UK

2012: Tutor del corso "Cellula: Struttura e Funzione", UNC, Chapel Hill, USA

2008-2013: Supervisore dei nuovi membri del Bergmeier lab, USA

2007: Tutor del corso "Biochimica I", Università di Pavia, IT

2006: Tutor del corso "Metodi di Biochimica sperimentale", Università di Pavia, IT

ALTRE ESPERIENZE PROFESSIONALI:

2014: Co-Chair del "European Platelet Summer School"

2014-oggi: Peer-reviewer di grant per la "Heart Research UK Translational Research Project Grant scheme"

2012-oggi: Peer-reviewer di grant per la "Netherlands Organization for Scientific Research"

2009-oggi: Peer-reviewer di manoscritti per "Blood", "Thrombosis and Haemostasis", "Journal of Thrombosis and Haemostasis" e "Platelets"

2009-2010: Organizzatrice del "Postdoctoral Open forum", TJU, USA

2009: Ospite del Prof. White al "Blood Center" del Wisconsin, Milwaukee, USA

2007: Ospite del Prof. Poole (6 mesi), Università di Bristol, UK

2006: *Corso estivo della Società Italiana di Biochimica*

2001: *Ospite del St John's College e del Prof. Griffiths (3 mesi) al MRC, Cambridge, UK*

2000-oggi: *Alunna del Collegio Ghislieri, Pavia, IT*

Inglese

PERSONAL INFORMATION:

NAME: *Lucia Stefanini*

CITY and DATE OF BIRTH: *La Spezia (Italy, IT), 18 October 1980*

CITIZENSHIP: *Italian*

ADDRESS (home): *100A Foxhill Road, Reading, RG1 5QR, United Kingdom (UK)*

ADDRESS (office): *University of Reading, School of Biological Sciences, Harborne Bldg., suite 163, Reading, RG6 6AS, UK*

PHONE (office): *+44 0118 378 6439*

PHONE (cell UK): *+44 7454 373636*

PHONE (cell IT): *+39 335 545 3017*

E-MAIL: *lucia.stefanini@gmail.com*

POSITIONS and EMPLOYMENT:

Current position (since August 2013): *SENIOR RESEARCH FELLOW, Institute for Cardiovascular and Metabolic Research (ICMR), University of Reading, UK*

2012-2013: *RESEARCH ASSISTANT PROFESSOR, Dept. of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina (UNC), Chapel Hill, United States of America (USA)*

EDUCATION and TRAINING:

2011-2012: *Post-Doc Biochemistry and Biophysics, UNC, Chapel Hill, USA*

2008-2011: *Post-Doc Hematology, Thomas Jefferson University (TJU), Philadelphia, USA*

2004-2008: *Ph.D. Biochemistry, University of Pavia, IT*

1999-2004: *B.S. summa cum laude, Biological Sciences (5 years degree), University of Pavia, IT*

HONORS and AWARDS:

2013: *"Kenneth M. Brinkhous Young Investigator Prize" in Thrombosis, ATVB 2013, Orlando, USA*

2013: *"Young Investigator Award", XXIV ISTH Congress, Amsterdam, Netherlands (NL)*

2012: *"University Research Council Spring Award", UNC at Chapel Hill*

2011: *"U.S. New Investigator Travel Award", XXIII ISTH Congress, Kyoto, Japan*

2010: *Best Poster Presentation, Postdoctoral Research Symposium, TJU, USA*

2009: *Postdoctoral Travel Fellowship, TJU, USA*

2009: *"ASH Travel Award", 51st ASH Annual Meeting, USA*

2009: *Best Oral Presentation, Postdoctoral Research Symposium, TJU, USA*

2009: *Best Poster Presentation, 51st ASH Annual Meeting, USA*

2006: *Best dissertation, School for Advanced Studies, University of Pavia, IT*

2004-2006: *Doctoral fellowship, Italian Ministry of Education*

PROFESSIONAL MEMBERSHIPS:

2013-present: *Associate Faculty Member of the "Faculty of 1000"*

2012-present: *Member of the "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH)*

2011-present: *Member of the "American Heart Association" (AHA)*

2008-present: *Member of the "American Society of Hematology" (ASH)*

CURRENT RESEARCH SUPPORT:

EHA-ISTH JOINT FELLOWSHIP

Active: *JANUARY 1, 2013 – DECEMBER 31, 2014*

Principal Investigator: *LUCIA STEFANINI*

Agencies: *ISTH and EHA (European Haematology Association)*

Title: *FINE-TUNING RAPI-DEPENDENT PLATELET ACTIVATION WITH INHIBITORS OF PROTEIN PRENYLATION*

This project investigates the importance of Rap1 prenylation in platelet function to identify new strategies to modulate Rap1-dependent thrombus formation.

RESEARCH PROJECTS and COLLABORATIONS:

2012-present: Identification of the elusive RAP regulator that signals downstream of the P2Y₁₂ receptor, target of the most widely used anti-platelet drugs (in collaboration with Dr. Peters, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA). The manuscript has just been submitted to *NATURE MEDICINE*.

2012-2014: Characterization of mice expressing TALIN mutants to identify a strategy to reduce the rate of RAP-dependent integrin activation in platelets and therefore prevent thrombosis while minimally affecting haemostasis (in collaboration with Dr. Petrich, University of California, San Diego, USA). This work was recently published in the journal *BLOOD*.

2012-2013: Generation of a new FRET-based RAP1 biosensor to study the spatio-temporal dynamics of RAP1 activation in cells (in collaboration with Prof. K. Hahn, Dept. Pharmacology, UNC, Chapel Hill, USA).

2011-2013: Study of the molecular interactions of the C1 domain of CalDAG-GEFI by NMR spectroscopy (in collaboration with Prof. Campbell, Dept. Biophysics, UNC, Chapel Hill, USA).

2009-2011: Analysis of the role of the two main RAP regulatory pathways in thrombus formation. During this study I established the microfluidic flow chamber system and the laser injury thrombosis model in the Bergmeier lab, with the support of Professors Diamond and Poncz (Upenn, Philadelphia, USA), to study thrombus formation under physiological flow conditions *ex vivo* and *in vivo*, respectively.

2009-2011: CalDAG-GEFI structure-function studies *in vivo* employing bone-marrow chimeras generated with a retroviral complementation strategy (in collaboration with Prof. Kahn, Upenn, Philadelphia, USA).

2008-2013: Study of the role of CalDAG-GEFI, the main RAP activator, in platelet activation.

2004-2008: Analysis of the role of individual PI3K isoforms in platelet activation employing transgenic mice (Doctoral Research Thesis under the mentorship of Prof. Torti and in collaboration with Prof. Hirsch, University of Turin, Italy).

2002-2004: Study of the mechanism by which FcγR1A signalling potentiates platelet activation induced by threshold doses of agonists (Undergraduate Research Thesis; Mentor: Prof. Torti, University of Pavia, Italy).

NATIONAL and INTERNATIONAL PRESENTATIONS:

Forthcoming: Invited to the “British Society for Haemostasis & Thrombosis” Annual Meeting to be held in Edinburgh, 7-9 October 2014

2013: 14th UK Platelet Meeting, Birmingham, UK

2013: XXIV Congress, ISTH 2013, Amsterdam, NL

2013: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2013, Orlando, USA

2013: Gordon Research Conference on “Cell Biology of Platelets and Megakaryocytes”, Galveston, USA

2012: Gordon Research Conference on “Haemostasis”, Waterville Valley, USA

2012: 6th Symposium on Haemostasis, Chapel Hill, USA

2012: “Integrative Vascular Biology” and “McAllister Heart Institute” Joint Symposium, Chapel Hill, USA

2011: XXIII Congress, ISTH 2011, Kyoto, Japan

2011: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2011, Chicago, USA

2010: Gordon Research Conference on “Haemostasis”, Waterville Valley, USA

2010: Postdoctoral Research Symposium, Thomas Jefferson University, USA

2010: Philadelphia Workshop on Haemostasis and Thrombosis, USA

2010: “Upenn Platelet club”, Philadelphia, USA

2009: 51st ASH Annual Meeting, New Orleans, USA

2009: XXII Congress, ISTH 2009, Boston, USA

2009: Philadelphia Workshop on Haemostasis and Thrombosis, USA

2009: Postdoctoral Research Symposium, Thomas Jefferson University, USA

2009: “Upenn Platelet club”, Philadelphia, USA

2009: Postdoctoral Open forum, Thomas Jefferson University, USA

2008: 50th ASH Annual Meeting, San Francisco, USA

2008: Philadelphia Workshop on Haemostasis and Thrombosis, USA

2008: Postdoctoral Research Symposium, Thomas Jefferson University, USA

2008: “Upenn Platelet club”, Philadelphia, USA

2007: Platelet Study Group, IT

2006: *Proteins 2006, Italian Society of Biochemistry, IT*
 2006: *8th UK Platelet Meeting, Reading, UK*
 2005: *Platelet Study Group, IT*

TEACHING EXPERIENCES:

2014: *Student supervisor of the "Undergraduate Research Opportunities Programme", University of Reading, UK*
 2012: *Discussion Leader, Cell Structure and Function-Supercell, UNC at Chapel Hill, USA*
 2008-2013: *Trained and supervised new members of the Bergmeier laboratory*
 2007: *Teaching assistant, Biochemistry I, University of Pavia, IT*
 2006: *Teaching assistant, Methods in Biochemistry, University of Pavia, IT*

OTHER PROFESSIONAL EXPERIENCES:

2014: *Co-Chair of the European Platelet Summer School*
 2014-present: *Grant peer-reviewer for the Heart Research UK Translational Research Project Grant scheme*
 2012-present: *Grant peer-reviewer for the Netherlands Organisation for Scientific Research*
 2009-present: *Peer-Reviewer for Blood, Thrombosis and Haemostasis, Journal of Thrombosis and Haemostasis and Platelets*
 2009-2010: *Coordinator of the Postdoctoral Open forum, TJU, USA*
 2009: *Visiting Scientist at the Blood Center of Wisconsin, USA (Host: White)*
 2007: *Visiting Scientist (6 months) at the University of Bristol, UK (Host: Poole)*
 2006: *Summer training of the Italian Society of Biochemistry*
 2001: *Visiting Student at the St John's College and the MRC Centre (3 months), Cambridge, UK (Host: Griffiths)*
 2000-present: *Fellow of the Ghislieri College, Pavia, Italy*

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

ORIGINAL ARTICLES:

1. STEFANINI L, Ye F, Snider AK, Sarabakhsh K, Piatt R, Paul DS, Bergmeier W, Petrich BG. *A talin mutant that impairs talin-integrin binding in platelets decelerates α IIb β 3 activation without pathological bleeding. Blood. 2014 Feb 28. [published online ahead of print: February 28, 2014]; doi:10.1182/blood-2013-12-543363*
2. Xiang B, Zhang G, STEFANINI L, Bergmeier W, Gartner T K, Whiteheart S W, and Li Z. *The Src family kinases and PKC synergize to mediate Gq-dependent platelet activation. J Biol Chem. 2012 Nov 30; 287(49): 41277-87.*
3. STEFANINI L, Boulaftali Y, Ouellette TD, Holinstat M, Désiré L, Leblond B, Andre P, Conley PB, and Bergmeier W. *Rap1-Rac1 Circuits Potentiate Platelet Activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012, 32:434-441.*
4. Stolla M, STEFANINI L, André P, Ouellette TD, Reilly MP, McKenzie SE, Bergmeier W. *CalDAG-GEFI deficiency protects mice in a novel model of Fc γ RIIA-mediated thrombosis and thrombocytopenia. Blood. 2011 Jul 28; 118 (4): 1113-20.*
5. STEFANINI L*, Stolla M*, Roden RC, Chavez M, Hirsch J, Greene T, Ouellette TD, Maloney SF, Diamond SL, Poncz M, Woulfe DS, Bergmeier W. *The kinetics of α IIb β 3 activation determines the size and stability of thrombi in mice: implications for anti-platelet therapy. Blood. 2011 Jan 20; 117 (3): 1005-13. *Equal contribution.*
6. Cosemans JM, Schols SE, STEFANINI L, de Witt S, Feijge MA, Hamulyak K, Deckmyn H, Bergmeier W, Heemskerk JW. *Key role of glycoprotein Ib-V-IX and von Willebrand factor in platelet activation-dependent fibrin formation at low shear flow. Blood. 2011 Jan 13; 117(2): 651-60.*
7. Canault M, Duerschmied D, Brill A, STEFANINI L, Schatzberg D, Cifuni SM, Bergmeier W, Wagner DD. *p38 mitogen-activated protein kinase activation during platelet storage: consequences for platelet recovery and hemostatic function in vivo. Blood. 2010, Mar 4; 115(9): 1835-42.*
8. STEFANINI L, Roden RC, Bergmeier W. *CalDAG-GEFI is at the nexus of calcium-dependent platelet activation. Blood. 2009, Sep 17; 114(12): 2506-14.*

9. STEFANINI L*, Canobbio I*, Cipolla L, Ciraolo E, Gruppi C, Balduini C, Hirsch E, Torti M. Genetic evidence for a predominant role of PI3K β catalytic activity in ITAM- and integrin-mediated signaling in platelets. *Blood*. 2009 Sep 3; 114(10): 2193-6. *Equal contribution.
10. Canobbio I, STEFANINI L, Guidetti GF, Balduini C, Torti M. A new role for Fc γ RIIA in potentiation of human platelet activation induced by weak stimulation. *Cell Signal*. 2006 Jun; 18(6): 861-70.
11. Pecci A, Canobbio I, Balduini A, STEFANINI L, Cisterna B, Marseglia C, Noris P, Savoia A, Balduini CL, Torti M. Pathogenetic mechanisms of hematological abnormalities of patients with MYH9 mutations. *Hum Mol Genet*. 2005 Nov 1; 14(21): 3169-78.

INVITED REVIEWS:

1. Bergmeier W, STEFANINI L. Platelet ITAM signaling. *Current Opinion in Hematology*. 2013 Sept; 20(5): 445-50.
2. STEFANINI L, Bergmeier W. CalDAG-GEFI and platelet activation. *Platelets*. 2010 Mar 11; 21(4): 239-43.
3. Bergmeier W, STEFANINI L. Novel molecules in calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul 7; Suppl 1:187-90.

PUBLISHED ABSTRACTS PRESENTED AT CONFERENCES:

1. STEFANINI L Snider A, Piatt R, Bergmeier W and Petrich B. A talin mutant that disrupts talin-integrin binding in platelets decelerates α IIb β 3 activation without pathological bleeding. *ATVB (Scientific Sessions Abstracts, Kenneth Brinkhous Prize Session)*. May 2013; Volume 33, Issue 5 Supplement: Abstract 42.
2. STEFANINI L, Paul DS, Getz TM, Beale A, Cholka A, Andre P, Stone JC, Conley PB and Bergmeier W. Protein kinase C mediates Rap1-dependent platelet aggregation in the absence of CalDAG-GEFI and P2Y12. *J Thromb Haemost (XXIV ISTH Congress Abstracts)*. 2013 Jul; Vol.11 Suppl. 2: Abstract OC 76.3.
3. Getz TM, STEFANINI L, Piatt R, Paul DS, Cholka A, Walton BL, Wolberg AS, White GC III and Bergmeier W. Rap signaling is central to the pro-adhesive and pro-coagulant platelet response. *J Thromb Haemost (XXIV ISTH Congress Abstracts)*. 2013 Jul; Vol.11 Suppl. 2: Abstract OC 24.2.
4. STEFANINI L, Snider A, Piatt R, Bergmeier W and Petrich B. A talin mutant that disrupts talin-integrin binding in platelets decelerates α IIb β 3 activation without pathological bleeding. *J Thromb Haemost (XXIV ISTH Congress Abstracts)*. 2013 Jul; Vol.11 Suppl. 2: Abstract AS 27.1.
5. Ahmad F, STEFANINI L*, Ouellette T D, Greene T, Feske S and Bergmeier W. STIM1 deficiency results in impaired platelet procoagulant activity and protection from arterial thrombosis. *J Thromb Haemost (XXIII ISTH Congress Abstracts)*. 2011 Jul; Vol. 9 Suppl. 2: Abstract O-TH-049. * presenting author.
6. Stolla M, STEFANINI L, Roden R C, Chavez M, Hirsch J, Greene T, Ouellette T D, Reilly M P, McKenzie S E, Poncz M, Woulfe D S and Bergmeier W. CalDAG-GEFI in thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost (XXIII ISTH Congress Abstracts)*. 2011 Jul; Vol. 9 Suppl. 2: Abstract O-TU-097.
7. STEFANINI L, Boulaftali Y, Ouellette T D, Holinstat M, Desire L, Leblond B, Andre P, Conley P B and Bergmeier W. Role of the CalDAG-GEFI/Rap1 signaling module in ITAM-dependent platelet activation. *J Thromb Haemost (XXIII ISTH Congress Abstracts)*. 2011 Jul; Vol. 9 Suppl. 2: Abstract P-TU-008.
8. STEFANINI L, Boulaftali Y, Ouellette T D, Holinstat M, Desire L, Leblond B, Andre P, Conley P B and Bergmeier W. Role of the CALDAG-GEFI/Rap1 Signaling Module in ITAM-Dependent Platelet Activation. *ATVB (Scientific Sessions Abstracts)*. May 2011; Epub: Abstract 9.
9. Ahmad F, STEFANINI L, Ouellette TD, Greene T, Feske S, Bergmeier W. STIM1 deficiency results in impaired platelet procoagulant activity and protection from arterial thrombosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010, Nov 19; 116(21): Abstract 485.
10. Stolla M, STEFANINI L, Ouellette TDO, Reilly MP, McKenzie SE, Bergmeier W. Critical role of CalDAG-GEFI in Fc γ RIIa-dependent platelet activation and thrombosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010, Nov 19; 116(21): Abstract 3196.
11. Stolla M, Gao E, STEFANINI L, Most P, force TL, Bergmeier W. Critical role of CalDAG-GEFI signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation (AHA Scientific Sessions)*. 2009; 12: S1059: Abstract 5139.
12. STEFANINI L, Roden RC, Bergmeier W. CalDAG-GEFI: at the Nexus of Calcium-dependent platelet activation. *J Thromb Haemost (XXII ISTH Congress Abstracts)*. 2009 Aug; 7(8):1436:

Abstract 1960.

13. Stolla M, STEFANINI L, Hirsch J, Roden RC, Ouellette TDO, Poncz M and Bergmeier W. The signaling molecule CalDAG-GEFI represents a novel target for anti-thrombotic therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009, Nov 20; 114(22): Abstract 1077.

14. STEFANINI L, Stolla M, Maloney SF, Ouellette TDO, Roden RC, Diamond SL and Bergmeier W. Revised model for platelet adhesion to collagen. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009, Nov 20; 114(22): Abstract 2999.

15. STEFANINI L, Roden CR, and Bergmeier W. Role of CalDAG-GEFI in Calcium-Dependent Thromboxane A₂ Generation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008, Nov 16: 112(11): Abstract 2852.

16. Canobbio I, STEFANINI L, Cipolla L, Ciraolo E, Gruppi C, Hirsch E, Balduini C, and Torti M. Genetic Evidence for a Predominant Role of PI3K β In ITAM- and Integrin-Mediated Signaling in Platelets. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2008, Nov 16: 112(11): Abstract 410.

17. Guidetti GF, Bernardi B, STEFANINI L, Campus F, Balduini C, and Torti M. Tyrosine Phosphorylation-Independent Activation of PLC γ 2 Downstream Integrin α 2 β 1 in Platelets: A Possible Role for the Small GTPase Rac. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2006; 108: Abstract 1532.

18. Canobbio I, STEFANINI L, Guidetti GF, Balduini C, and Torti M. A New Role for Fc γ RIIA in the Potentiation of Human Platelet Activation Induced by Weak Stimulation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2005; 106: Abstract 1648.

PROGRAMMA DI RICERCA

Area Scientifico Disciplinare	<i>05 - Scienze biologiche</i>	
Settori scientifico-disciplinari	<i>BIO/10 - Biochimica</i>	<i>BIO/13 - Biologia applicata</i>
Settori ERC	<i>LS4_7 - Cardiovascular diseases</i>	<i>LS3_7 - Cell signalling and cellular interactions</i>
Titolo del Programma di Ricerca (in italiano)	<i>Analisi della rete di segnalazione e dei meccanismi molecolari con cui le proteine Rap controllano l'attivazione piastrinica e la formazione del trombo.</i>	
Titolo del Programma di Ricerca (in inglese)	<i>Analysis of the Rap signalling network and of the molecular mechanisms that control platelet activation and thrombus formation.</i>	

PAROLE CHIAVE

Italiano

1. *Attivazione piastrinica*

2. *GTPasi Rap1/2*
3. *Emostasi*
4. *Trombosi*
5. *Rete di Segnalazione*
6. *Topi Knockout Condizionali*
7. *Proteomica*
8. *Integrine*
9. *Cinetica*

Inglese

1. *Platelet Activation*
2. *Small GTPase Rap1/2*
3. *Haemostasis*
4. *Thrombosis*
5. *Signalling Network*
6. *Conditional Knockout Mice*
7. *Proteomics*
8. *Integrins*
9. *Kinetics*

DESCRIZIONE DEL PROGRAMMA DI RICERCA

Italiano

Le piastrine sono essenziali per l'emostasi ma la loro attivazione patologica è la causa principale della trombosi e può contribuire negativamente ad altri stati patologici, quali malattie infiammatorie, infezioni, diabete e cancro(1-3).

Per garantire l'emostasi le piastrine sono in grado di riconoscere danni ai vasi sanguigni e di passare rapidamente da uno stato non-adesivo a uno stato adesivo. Ai siti di lesione vascolare le piastrine utilizzano recettori ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) o GPCR (G protein-coupled receptors) per rispondere a componenti della matrice extracellulare, quale il collagene, e agonisti generati localmente, quali la trombina. La stimolazione di questi recettori induce cascate di segnalazione intracellulare che promuovono il rimodellamento del citoscheletro, la secrezione dei granuli e la conversione delle integrine da uno stato a bassa affinità ad uno stato

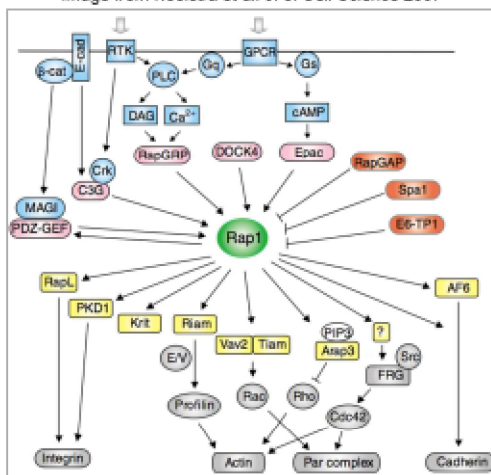
ad alta affinità per il loro ligando (attivazione)(4). Il legame dell'integrina $\alpha IIb\beta 3$, la più abbondante nelle piastrine, con il fibrinogeno permette l'adesione piastrina-piastrina e la formazione del trombo. La stimolazione auto/paracrina, mediante agonisti rilasciati dalle piastrine stesse quali il trombassano (Tx)A2 e l'ADP, amplifica l'attivazione piastrinica e assicura la formazione di un trombo stabile(1).

In clinica la terapia più raccomandata per impedire l'attivazione patologica delle piastrine consiste appunto nel bloccare questi meccanismi di amplificazione, trattando i pazienti con aspirina e inibitori del recettore dell'ADP, P2Y12, quali il Clopidogrel (Plavix)(5). Questa strategia è molto vantaggiosa nel limitare disordini trombotici e ci sono evidenze cliniche che essa abbia effetti benefici in altre patologie caratterizzate da un'anormale attivazione piastrinica(6,7). Tuttavia questa terapia è correlata con l'aumento del rischio emorragico e il suo effetto anti-trombotico è incompleto(5), pertanto sono necessari approcci alternativi più sicuri per prevenire l'attivazione piastrinica incontrollata.

La mia proposta di ricerca è incentrata sulle GTPasi a basso peso molecolare della famiglia Rap, una classe di proteine che è fondamentale nel controllo dell'attivazione piastrinica. Le Rap sono particolarmente abbondanti nelle piastrine. Recenti analisi proteomiche e trascrittomiche(8-10) indicano che tra le 5 isoforme Rap presenti nei mammiferi, Rap1B, Rap1A e Rap2B sono le più espresse nelle piastrine (Fig.1). Le GTPasi sono interruttori molecolari che legano alternativamente GDP (ON) o GTP (OFF) sotto il controllo di proteine GEF (guanine-nucleotide exchange factors=attivatori) e proteine GAP (GTPase activating proteins=inibitori). Quando legano il GTP, Rap1/2 subiscono cambiamenti conformazionali che permettono il legame con effettori, che a loro volta controllano molteplici eventi biochimici, in particolare l'adesione cellulare mediata da integrine, il rimodellamento del citoscheletro e le cascate di segnalazione mediate da MAPK (mitogen-activated protein kinase)(11,12). I miei studi sulle piastrine identificano Rap1/2 come il nodo centrale di segnalazione che, attraverso il controllo di molteplici risposte funzionali, dirige l'intera attivazione piastrinica (Fig.2).

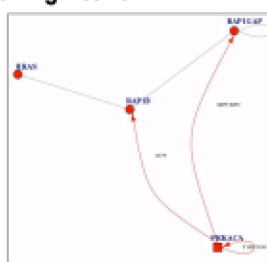
Fig.1

A The Rap signalling network from studies in cells other than platelets
Image from Kooistra et al. J. of Cell Science 2007



B How little we know of the platelet-specific Rap signalling network

This image was downloaded from the "Platelet Web" an integrated network of all known protein-protein interactions relative to platelet proteins, created by the University of Wuerzburg. Note that with system biology approaches only 2 proteins that bind Rap are found in platelets, which are not even effectors.



C

Rap1/2 proteins

Putative Rap1 effectors

Putative Rap2 effectors

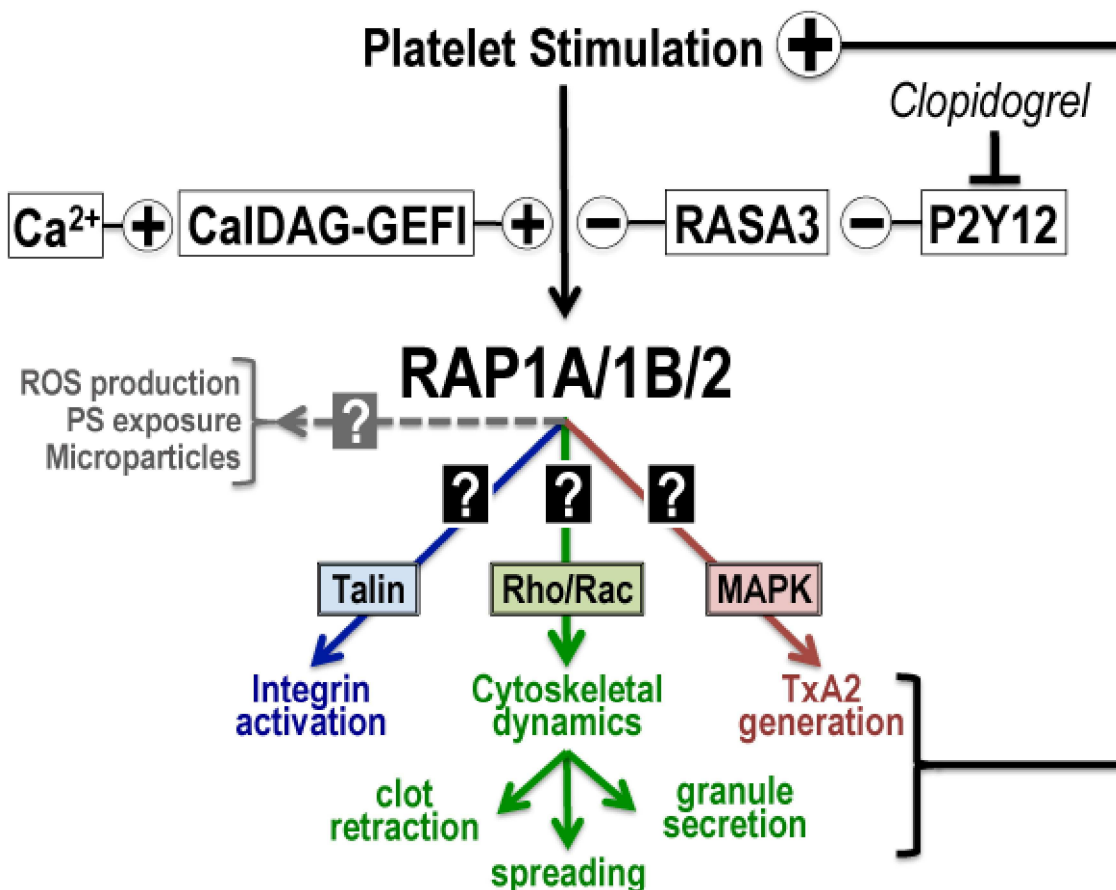
Citations:	Burkhardt, 2012	Simon, 2014	Rowley, 2011	Watkins, 2009
Gene_Protein name	Proteins in platelets	RNA in platelets	RNA in platelets	RNA in platelets
RAP1A	125,000	top 10%	57	Not detected
RAP1B	154,000	Top 2%	186	Higher
RAP2A	2,900	top 18%	0	Higher
RAP2B	6,200	top 11%	40	Not detected
RAP2C	3,100	top 33%	11	Lower
FERM proteins				
URP2_Kindlin3	116,000	top 4%	1147	Higher
TLN1_Talin	116,000	Top 4%	1312	Higher
ITGA2B_alphaIIb	83,300	top 5%	1357	Higher
ITGB3_beta3	64,200	top 2%	1223	Not detected
Rap1/2 upstream regulators				
RASGRP2_CalDAG-GEFI	9,100	top 15%	137	Higher
RASA3_GAP14BP	8,300	top 12%	153	Lower
Putative Rap1 effectors				
APBB1IP_RIAM	Not detected	bottom 7%	2	Lower
RAPH1_LAMELLIPODIN	Not detected	below cutoff	0	Not detected
RASSF5_RapL	Not detected	below cutoff	0	Not detected
RASIP1	Not detected	below cutoff	0	Higher
RADIL	Not detected	below cutoff	2	Not detected
PLCE1_PLCE	Not detected	below cutoff	0	Not detected
RGS14	Not detected	below cutoff	2	Not detected
B-RAF	870	top 13%	2	Same
CCM1_KRIT1	Not detected	bottom 50%	0	Not detected
KPCD1_PKD1	Not detected	below cutoff	0	Not detected
KPCD2_PKD2	690	below cutoff	0	Lower
MLLT4_AF6	Not detected	Not detected	0	Not detected
ARAP3	Not detected	below cutoff	0	Not detected
ARAP1	3,100	bottom 3%	24	Lower
VAV2	Not detected	below cutoff	0	Not detected
TIAM	Not detected	below cutoff	0	Not detected
Putative Rap2 effectors				
TNIK	2,200	top 13%	18	Higher
MINK1	1,400	top 27%	119	Not detected
MAP4K4	500	top 41%	17	Not detected

Fig.1C. Many Rap effectors are hardly detectable in the platelet/megakaryocytic lineage. Table shows protein and RNA expression in platelets and megakaryocytes (Ref. on top row) of Rap1/2 effectors identified in studies conducted in other cell types (Fig.1A). Expression of Rap1/2 proteins, Talin, and the integrin are shown for comparison.

Negli ultimi anni ho concentrato la mia ricerca sulla caratterizzazione delle vie di segnalazione piastriniche a MONTE di Rap. Quando le piastrine sono stimulate, l'attivazione di Rap è mediata da 2 vie di segnalazione con dinamiche temporali distinte(13-17). Nei miei studi ho dimostrato che l'attivazione rapida e reversibile di Rap è indotta da CalDAG-GEFI (RASGRP2), una GEF regolata dal calcio(18-21), e, molto di recente, ho identificato il secondo più abbondante regolatore piastrinico di Rap, la GAP RASA3, che consente l'attivazione sostenuta di Rap quando è inibito

dalla segnalazione mediata da P2Y12(17)(Fig.2). L'equilibrio antagonistico tra questi 2 regolatori di Rap è critico per garantire l'omeostasi piastrinica e l'emostasi vascolare. Mutazioni di CalDAG-GEFI in pazienti (ISTH 2013, Canault, OC 62.1) o il knockout (KO) in topi transgenici(18) inibiscono l'attivazione piastrinica e l'emostasi, mentre topi esprimanti forme mutanti di RASA3 hanno una grave trombocitopenia perché le loro piastrine si attivano in maniera incontrollata a livello sistemico e sono quindi rimosse dalla circolazione(17). Inoltre, la caratterizzazione di queste 2 vie di segnalazione in fisiologiche condizioni di flusso dimostra che la cinetica di attivazione di Rap correla in modo rimarchevole con la dimensione e la stabilità del trombo(16). La deficienza di CalDAG-GEFI protegge da eventi trombotici in particolare nelle arterie, perché la rapida attivazione piastrinica mediata da Rap è essenziale affinché le piastrine aderiscano in presenza del flusso sanguigno(16,22), mentre i farmaci di successo che inibiscono il P2Y12 proteggono dalla trombosi impedendo l'inibizione di RASA3 e la sostenuta attivazione di Rap e quindi destabilizzando il trombo(17). Questi risultati dimostrano inequivocabilmente che Rap1/2 sono regolatori fondamentali di trombosi e emostasi. Nonostante ciò sappiamo molto poco delle vie di segnalazioni a valle di Rap e di come Rap orchestri l'attivazione piastrinica. Ad oggi i miei studi indicano che le Rap, oltre ad avere un ruolo centrale nell'attivazione Talin-dipendente delle integrine, stimolano anche la generazione del TxA2, mediante la MAPK ERK(19), e la secrezione dei granuli e il rimodellamento del citoscheletro, mediante Rac1(23), una GTPasi della famiglia Rho (Fig.2). Tuttavia non sono ancora note quali siano le proteine che legano direttamente Rap-GTP (effettori) per innescare queste risposte, non si conoscono le funzioni specifiche delle diverse isoforme di Rap e non si sa come le diverse funzioni e le diverse sottopopolazioni di Rap siano coordinate nel tempo.

Fig.2. Rap proteins control the overall platelet activation, but their downstream effectors and their molecular mechanisms are unknown.



L'OBIETTIVO di questa proposta di ricerca è di identificare i meccanismi molecolari e la rete di segnalazione che consentono alle proteine Rap di controllare l'attivazione piastrinica e la formazione del trombo. Per raggiungere questo scopo propongo i 2 seguenti traguardi (Table 1):

Table 1. Timeline of the specific aims of the proposed study.

Aims	Experiments	Year 1	Year 2	Year 3
1. IDENTIFICATION OF THE PLATELET-SPECIFIC RAP SIGNALLING NETWORK	1.A. Mass-spectrometry experiments (proteomics study)			
	1.B. Interpretation of mass-spec data and bioinformatics study			
	1.C. Selection of candidate Rap effectors			
2. CHARACTERISATION OF THE ROLE OF INDIVIDUAL RAP ISOFORMS IN PLATELET ACTIVATION AND THROMBUS FORMATION.	2.A. <i>In vitro</i> characterisation of Rap-deficient platelets			
	2.B. <i>In vivo</i> and ex vivo characterisation of Rap-deficient platelets			
	2.C. Exploration of other potential Rap1/2 functions			

1) IDENTIFICAZIONE DELLA RETE DI SEGNALEZIONE DI RAP SPECIFICA DELLE PIASTRINE

Le piastrine sono cellule altamente specializzate. Gli effettori di Rap attualmente noti sono stati identificati in cellule diverse da megacariociti e piastrine e pochi di essi sono rilevabili nelle piastrine (Fig.1,3). Inoltre, le distinte isoforme di Rap, nonostante l'elevata omologia, sono estremamente divergenti nella loro capacità di legare effettori e regolatori(24,25). Nella prima parte del mio studio propongo di identificare gli effettori Rap, specifici delle piastrine e delle distinte isoforme, combinando un approccio proteomico e un approccio bioinformatico.

Fig. 3. Elegant studies in T cells and heterologous cell models implicated the Rap-binding protein RIAM (APBB1IP) in Rap1/Talin-dependent integrin activation and RIAM is now considered to be the scaffold that links Rap1 to Talin also in platelets. Surprisingly though, while Rap1 and Talin are exceptionally abundant in platelets and megakaryocytes (Mks), RNA and protein expression profiling reveal that RIAM is barely detectable in platelets and its amount is much lower than in other hematopoietic cells. Thus it is stoichiometrically unlikely that RIAM could function as a bridge between Rap1 and Talin in platelets.

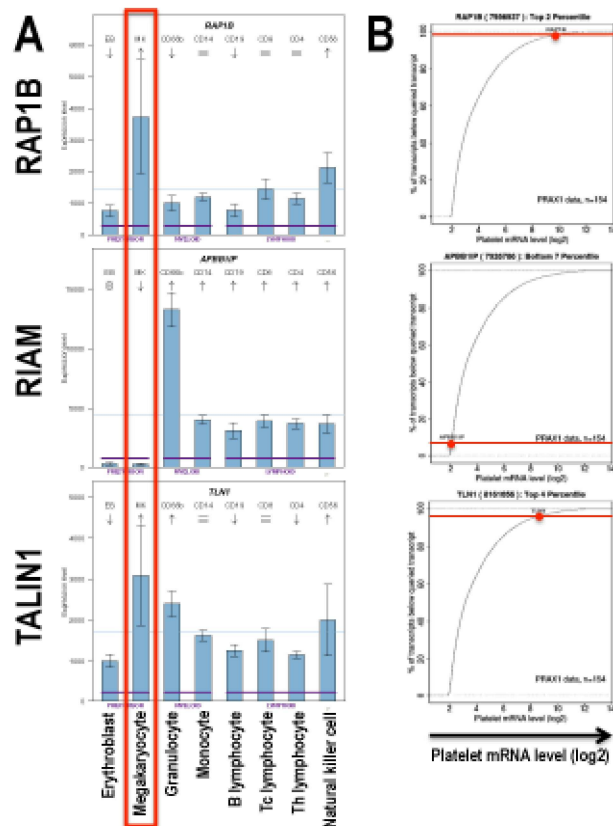
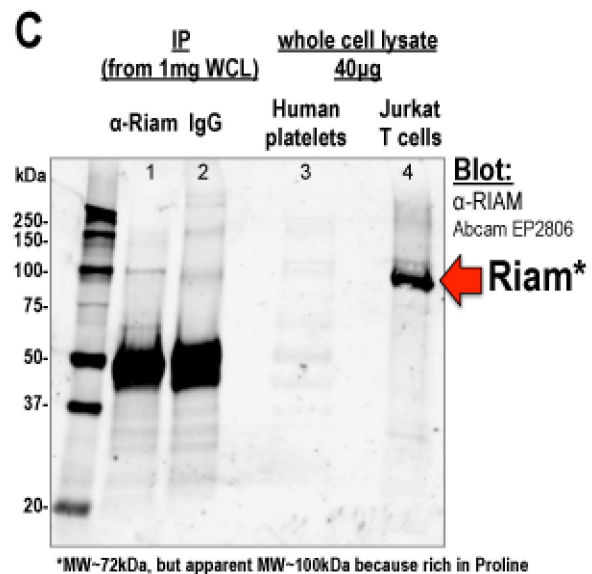


Fig.3 shows RNA Expression of Rap1B, RIAM and Talin1 in (A) haematopoietic cells (HAEMATLAS from Watkins NA, Blood 2009) and (B) platelets (PLATELETOMICS from Simon L, Blood 2014). (C) RIAM protein expression in platelets after immunoprecipitation (sample 1; sample 2 is IgG control) and in whole lysates (sample 3).

Note that a distinct band of the correct molecular weight (*) is visible in platelets only after enrichment by immunoprecipitation, but not in 40 µg of whole platelet lysates, while it easily detectable in 40 µg of Jurkat T cell lysate (sample 4).



1.A) Costrutti proteici sintetici di Rap1 e Rap2 saranno utilizzati come esche per isolare effettori da lisati piastrinici. Verranno utilizzate varianti di Rap1/2 (G12V e Q63E) che legano costitutivamente GTP e catturano gli effettori con maggiore affinità rispetto alle Rap endogene. I costrutti His6-Rap1/2-GTP o His6 da solo saranno espressi in Escherichia coli, immobilizzati su resine di nickel e incubati con lisati di piastrine stimulate per diversi intervalli di tempo (0, 30", 90", 3', 10') in modo da catturare distinte configurazioni di effettori responsabili di distinte risposte piastriniche. Le proteine isolate saranno idrolizzate enzimaticamente e la miscela di peptidi risultanti sarà

analizzata mediante cromatografia liquida (LC) seguita da spettrometria di massa tandem (MS/MS). Spettri di massa di 3 ripetizioni tecniche di 3 donatori di piastrine saranno analizzati con Mascot software. Questa strategia è stata usata con successo per identificare proteine interagenti con altre GTPasi(26,27). Tuttavia, ha la limitazione che in E.coli Rap è difficile da purificare perché l'estremo C-terminale è sensibile a tagli proteolitici, quindi, pur essendo in grado di discriminare gli effettori di Rap1 e Rap2, potremmo non distinguere effettori di Rap1A e Rap1B che differiscono proprio in quella regione. Come strategia alternativa effettuerò co-immunoprecipitazioni delle proteine Rap endogene, utilizzando anticorpi commerciali specifici per le singole isoforme, seguito da analisi LS-MS/MS.

1.B) In parallelo utilizzerò un approccio bioinformatico per predire quali proteine piastriniche siano potenzialmente in grado di legare Rap. Tipicamente le proteine che legano Rap includono domini RBD o RA, entrambi omologhi in struttura secondaria, ma non primaria, all'ubiquitina. Verrà creata una libreria di strutture proteiche specifica per le piastrine. Nell'ambito di questa libreria saranno cercate con metodi computazionali le proteine con domini omologhi all'ubiquitina che potrebbero legare Rap, usando come modelli varie strutture pubblicate di Rap in complesso con differenti effettori.

1.C) Collettivamente questi approcci risulteranno in una lista imparziale di potenziali effettori di Rap che sarà rifinita, quando possibile, sulla base di fenotipi di topi transgenici già pubblicati e sulla base di dati pubblici ottenuti da studi di associazione genome-wide che correlano la funzionalità piastrinica con variazioni di sequenze nel genoma(28). Per selezionare ulteriormente quali delle proteine identificate sia implicata nelle risposte piastriniche mediate da Rap utilizzerò una linea cellulare megacariocitica (CMK11-5)(29). I geni candidati saranno silenziati mediante siRNA e le loro conseguenze funzionali saranno valutate misurando l'attivazione dell'integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$, la fosforilazione di ERK e l'attivazione di Rac1. La selezione finale verrà effettuata nelle piastrine. Valuterò l'attività funzionale e la localizzazione subcellulare del potenziale effettore in piastrine che non esprimono Rap1A/B (Rap1Afl/flRap1Bfl/flPpf4-Cre+) o che mancano delle vie di attivazione di Rap1/2 (CalDAG-GEFI/-P2Y12/-). Quando disponibili utilizzerò inibitori commerciali o topi transgenici per caratterizzare la funzione dei più interessanti effettori di Rap in piastrine umane o di topo.

2) CARATTERIZZAZIONE DEL RUOLO DI CIASCUNA DELLE PROTEINE RAP NELL'ATTIVAZIONE PIASTRINICA E NELLA FORMAZIONE DEL TROMBO.

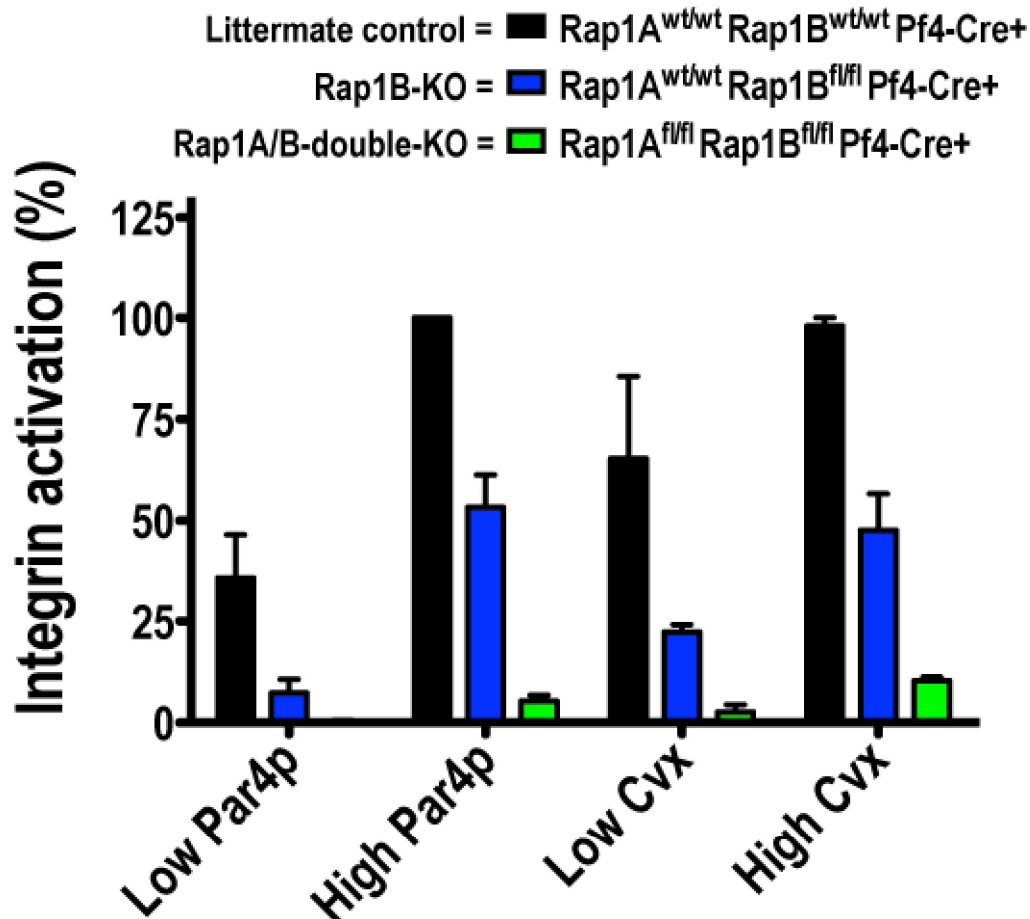
Rap1B è l'isoforma Rap più abbondante nelle piastrine, ma il fenotipo dei topi omozigoti Rap1B-/- (30) e i miei studi preliminari (Fig.4) suggeriscono che anche le altre isoforme hanno ruoli significativi e non-ridondanti nell'attivazione piastrinica. Nella seconda parte del progetto propongo di investigare il ruolo delle distinte isoforme Rap in varie risposte piastriniche, il loro effetto sulla cinetica di queste risposte e come questi fattori influenzino la velocità di attivazione piastrinica e la crescita del trombo in presenza di fisiologiche condizioni di flusso.

2.A) Per studiare le differenze funzionali tra le proteine Rap1 impiegherò topi KO condizionali che non esprimono Rap1A (Rap1Afl/flPpf4-Cre+), Rap1B (Rap1Bfl/flPpf4-Cre+) o entrambe (Rap1Afl/flRap1Bfl/flPpf4-Cre+) solo in piastrine e megacariociti. La deficienza di Rap1A nelle piastrine non è stata studiata prima d'ora, mentre il ruolo di Rap1B è stato esaminato usando topi KO omozigoti(30) che hanno un grave difetto vascolare che complica l'interpretazione del fenotipo piastrinico. I topi Rap2-KO non esistono per cui, per avere un'indicazione del ruolo di Rap2 confronterò piastrine Rap1Afl/flRap1Bfl/flPpf4-Cre+ (senza Rap1A/B) e piastrine CalDAG-GEFI/-P2Y12/-, in cui l'attivazione sia di Rap1 che di Rap2 è bloccata. Piastrine di questi unici modelli sperimentali saranno caratterizzate come ho descritto precedentemente(19,23) per determinare l'importanza relativa delle isoforme Rap in attivazione delle integrine, generazione del TxA2, secrezione dei granuli, estensione di filopodi e lamellipodi, retrazione del coagulo e attivazione di MAPK e Rho-GTPasi. Questi esperimenti saranno condotti con vari agonisti piastrinici per scoprire se le diverse isoforme hanno ruoli preferenziali in diverse vie di segnalazione. Inoltre tutti gli esperimenti saranno condotti con e senza MnCl2, che attiva esogenamente $\alpha\text{IIb}\beta_3$, per discriminare se una isoforma Rap è implicata direttamente in una risposta o se il fenotipo ridotto è secondario a un difetto nell'attivazione dell'integrina.

Per comprendere come le proteine Rap possano coordinare diverse funzioni, tutte le risposte piastriniche saranno monitorate nel tempo e correlate con le diverse configurazioni di Rap-effettore identificate nella sezione 1.A. I miei esperimenti preliminari suggeriscono che sia Rap1A che Rap1B sono implicate nell'attivazione dell'integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$ (Fig.4), per cui la cinetica di questo centrale evento molecolare sarà studiata con particolare attenzione. Per quantificare l'attivazione di $\alpha\text{IIb}\beta_3$ in tempo reale ho recentemente stabilito un nuovo saggio citofluorimetrico in cui le piastrine

vengono attivate in presenza dell'anticorpo Jon/A-PE (Emfret) e il legame dell'anticorpo alla forma attiva dell'integrina $\alpha\text{IIb}\beta 3$ è monitorato nel tempo con il citofluorimetro Accuri(22). I miei studi precedenti(22) dimostrano che riducendo la velocità iniziale dell'attivazione di $\alpha\text{IIb}\beta 3$ si può inibire la trombosi arteriosa, con minimi effetti collaterali sull'emostasi, è quindi di fondamentale importanza capire come Rap controlla i primi istanti dell'attivazione di $\alpha\text{IIb}\beta 3$.

Fig.4. Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ activation (measured by flow cytometry as JON/A-PE binding) in platelets lacking Rap1B (blue) or both Rap1A and Rap1B (green) upon 10 minutes of stimulation with low or high doses of Par4p (that triggers thrombin receptor Par4) or convulxin (Cvx, that triggers collagen receptor GPVI). **Note that Rap1A and Rap1B deficiency have additive effects on integrin activation.**



2.B) La velocità di attivazione di Rap1/2 è un critico determinante della dimensione e della stabilità del trombo(16). Per studiare il ruolo delle isoforme Rap in trombosi e emostasi esaminerò la formazione del trombo in condizioni fisiologiche di flusso ex vivo e in vivo(16,22). Ex vivo, sangue intero anticoagulato sarà fatto fluire a diverse velocità attraverso camere di flusso microfluidiche rivestite di collagene. Per discriminare se la ridotta adesione sia dovuta a un difetto nell'attivazione dell'integrina o nel rilascio di agonisti paracrini, verificherò se l'aggiunta di ADP o di analoghi del TXA2 ripristina l'adesione. Per determinare quanto un'isoforma Rap sia necessaria per la crescita tridimensionale del trombo mediata da trombina, sangue in citrato sarà ricalcificato per permettere alla cascata coagulativa di funzionare. In vivo la trombosi sarà studiata mediante intravital microscopy in collaborazione con il mio precedente mentore Prof. Bergmeier. L'emostasi sarà valutata misurando il tempo di sanguinamento da un'incisione nella coda dei topi.

2.C) Nell'ultima parte del progetto sfrutterò questi unici modelli murini per esplorare il ruolo delle proteine Rap in nuove funzioni piastriniche. Sono particolarmente interessata a investigare il ruolo di Rap nella produzione di specie reattive dell'ossigeno in quanto Rap1A, ma non Rap1B, lega NADPH ossidasi in altre cellule(31,32). Esaminerò anche il ruolo di Rap nel rilascio di microparticelle e nell'esposizione di fosfatidilserina sulla superficie piastrinica.

In conclusione, le proteine Rap sono regolatori fondamentali dell'attivazione piastrinica in quanto controllano direttamente l'attivazione dell'integrina $\alpha\text{IIb}\beta 3$, promuovono il rimodellamento del citoscheletro e potenziano la stimolazione piastrinica facilitando il rilascio di TxA2 e ADP che forniscono feedback positivo (Fig.2). L'obiettivo di questo studio è di identificare i meccanismi

molecolari e la rete di segnalazione che permettono a Rap1/2 di dirigere queste molteplici risposte piastriniche. Mi aspetto che la conoscenza dettagliata dei meccanismi di attivazione piastrinica dipendenti da Rap 1) migliorerà la diagnosi e il trattamento di disturbi emorragici e 2) permetterà di esplorare nuove e più sicure strategie di intervento anti-piastrinico con il fine di migliorare il trattamento di malattie trombotiche e di altri stati patologici esacerbati da un'anormale attivazione piastrinica.

BIBLIOGRAPHY

1. Jackson SP. Arterial thrombosis—insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med.* 2011;17(11):1423–1436.
2. Jenne CN, Urrutia R, Kubek P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int Jnl Lab Hem.* 2013;35(3):254–261.
3. Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):451–456.
4. Kim C, Ye F, Ginsberg MH. Regulation of integrin activation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:321–345.
5. Capodanno D, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Suppl 1:316–329.
6. Arazi HC, Badimon JJ. Anti-inflammatory effects of anti-platelet treatment in atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(28):4311–4325.
7. Ombrello C, Block RC, Morrell CN. Our Expanding View of Platelet Functions and Its Clinical Implications. *J of Cardiovasc Trans Res.* 2010;3(5):538–546.
8. Rowley JW et al. Genome-wide RNA-seq analysis of human and mouse platelet transcriptomes. *Blood.* 2011;118(14):e101–11.
9. Burkhart JM et al. The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood.* 2012;120(15):e73–82.
10. Simon LM et al. Human platelet microRNA-mRNA networks associated with age and gender revealed by integrated plateletomics. *Blood.* [published online ahead of print: February 12, 2014]; doi:10.1182/blood-2013-12-544692
11. Bos JL et al. The role of Rap1 in integrin-mediated cell adhesion. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt1):83–86.
12. Caron E. Cellular functions of the Rap1 GTP-binding protein: a pattern emerges. *Journal of Cell Science.* 2003;116(Pt 3):435–440.
13. Franke B et al. Sequential regulation of the small GTPase Rap1 in human platelets. *Molecular and Cellular Biology.* 2000;20(3):779–785.
14. Woulfe D, Jiang H, Mortensen R, Yang J, Brass LF. Activation of Rap1B by G(i) family members in platelets. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23382–23390.
15. Cifuni SM, Wagner DD, Bergmeier W. CalDAG-GEFI and protein kinase C represent alternative pathways leading to activation of integrin α IIb β 3 in platelets. *Blood.* 2008;112(5):1696–1703.
16. Stolla M et al. The kinetics of α IIb β 3 activation determines the size and stability of thrombi in mice: implications for antiplatelet therapy. *Blood.* 2011;117(3):1005–1013.
17. Stefanini L et al. RASA3 Inhibits RAP-dependent Platelet Activation and Thrombosis. Manuscript submitted to *Nat Med.* 2014
18. Crittenden JR et al. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation. *Nat Med.* 2004;10(9):982–986.
19. Stefanini L, Roden RC, Bergmeier W. CalDAG-GEFI is at the nexus of calcium-dependent platelet activation. *Blood.* 2009;114(12):2506–2514.
20. Stefanini L, Bergmeier W. CalDAG-GEFI and platelet activation. *Platelets.* 2010;21(4):239–243.
21. Bergmeier W, Stefanini L. Novel molecules in calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:187–190.
22. Stefanini L et al. A talin mutant that impairs talin-integrin binding in platelets decelerates α IIb β 3 activation without pathological bleeding. *Blood.* [published online ahead of print: February 28, 2014]; doi:10.1182/blood-2013-12-543363
23. Stefanini L et al. Rap1-Rac1 circuits potentiate platelet activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(2):434–441.
24. Wittchen ES, Aghajanian A, Burridge K. Isoform-specific differences between Rap1A and Rap1B GTPases in the formation of endothelial cell junctions. *smallgtpases.* 2011;2(2):65–76.
25. Riou P et al. 14-3-3 proteins interact with a hybrid prenyl-phosphorylation motif to inhibit G proteins. *Cell.* 2013;153(3):640–653.
26. Aslan JE et al. Characterization of the Rac guanine nucleotide exchange factor P-Rex1 in platelets. *J Mol Signal.* 2011;6:11.
27. Garcia-Mata R et al. Analysis of activated GAPs and GEFs in cell lysates. *Meth Enzymol.* 2006;406:425–437.
28. Goodall AH et al. Transcription profiling in human platelets reveals LRRFIP1 as a novel protein regulating platelet function. *Blood.* 2010;116(22):4646–4656.
29. Nakazawa T et al. Agonist stimulation, talin-1, and kindlin-3 are crucial for α IIb β 3 activation in a human megakaryoblastic cell line, CMK. *Exp Hematol.* 2013;41(1):79–90.e1.
30. Chrzanowska-Wodnicka M, Smyth SS, Schoenwaelder SM, Fischer TH, White GC. Rap1b is required for normal platelet function and hemostasis in mice. *J Clin Invest.* 2005;115(3):680–687.
31. Bokoch GM, Quilliam LA, Bohl BP, Jesaitis AJ, Quinn MT. Inhibition of Rap1A binding to cytochrome b558 of NADPH oxidase by phosphorylation of Rap1A. *Science.* 1991;254(5039):1794–1796.
32. Li Y et al. Rap1a null mice have altered myeloid cell functions suggesting distinct roles for the closely related Rap1a and 1b proteins. *J Immunol.* 2007;179(12):8322–8331.

Inglese

Platelets are essential for haemostasis but their pathological activation is one of the main drivers of thrombosis and it exacerbates other pathological states, including inflammatory diseases, infections,

diabetes and malignancy(1-3).

To ensure haemostasis platelets are able to sense the damaged blood vessel and rapidly shift from an anti- to a pro-adhesive state. At sites of vascular injury, they employ immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)-coupled receptors and G protein-coupled receptors (GPCRs) to respond to extracellular matrix components, e.g. collagen, and locally-generated agonists, e.g. thrombin. Stimulation of these receptors triggers intracellular signalling cascades that promote dramatic cytoskeletal changes, the secretion of granules and, most importantly, the conversion of integrin receptors from a low- to a high-affinity state for their ligands (integrin activation)(4). Binding of active $\alpha\text{IIb}\beta_3$, the most abundant integrin expressed in platelets, with its ligand fibrinogen supports platelet-platelet adhesion and the formation of a thrombus. The perpetuation of platelet activation and the formation of stable thrombi further depend on co-stimulatory signalling provided by the auto/paracrine agonists thromboxane (Tx)A2 and ADP, which are released from activated platelets(1).

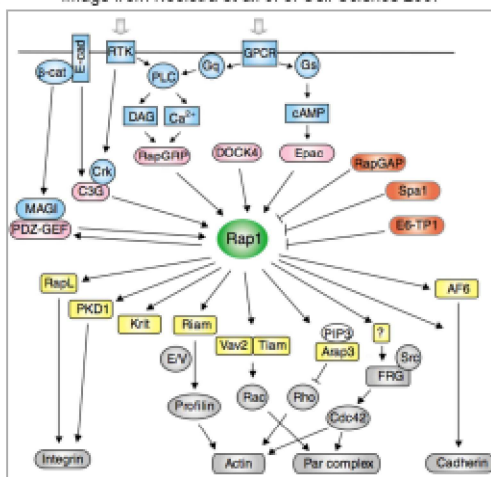
In clinical practice, the current gold standard to interfere with pathological platelet activation is to inhibit these amplificatory pathways by co-treatment of patients with aspirin and ADP receptor (P2Y12) blockers such as clopidogrel (Plavix)(5). This strategy has proven very valuable in limiting thrombotic disorders and there is clinical evidence that it is beneficial in other disease states involving aberrant platelet activation(6, 7). However, it also significantly increases the risk of excessive bleeding in patients, and its protective effect against thrombosis is incomplete(5). Thus, better approaches are needed to safely prevent pathological platelet activation.

My proposed research focuses on the small-GTPases of the Rap family a class of molecules that critically control platelet activation. Rap proteins are Ras-like GTPases particularly abundant in platelets. RNA and protein expression profiling (8-10) indicate that among the 5 mammalian isoforms Rap1B, Rap1A and Rap2B are the most prominent isoforms present in platelets (Fig.1). Like molecular switches, Rap1/2 cycle between a GDP-bound OFF state and a GTP-bound ON state, under the tight regulation of guanine-nucleotide exchange factors (GEFs: activators) and GTPase activating proteins (GAPs: inhibitors). Once GTP-loaded, they undergo conformational changes that enable specific binding to a variety of effectors, thus controlling a wide range of biochemical events in eukaryotic cells, most notably integrin-mediated cell adhesion, cytoskeletal dynamics and mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascades(11, 12). Consistently my studies in platelets identify Rap1/2 as a central signalling node that drives the overall platelet activation by switching on multiple platelet responses (Fig.2).

Fig.1

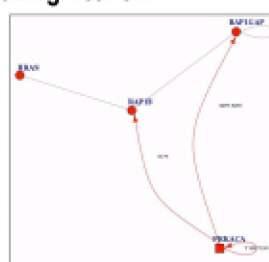
A The Rap signalling network from studies in cells other than platelets

Image from Kocistra et al. J. of Cell Science 2007



B How little we know of the platelet-specific Rap signalling network

This image was downloaded from the "Platelet Web" an integrated network of all known protein-protein interactions relative to platelet proteins, created by the University of Wuerzburg. Note that with system biology approaches only 2 proteins that bind Rap are found in platelets, which are not even effectors.



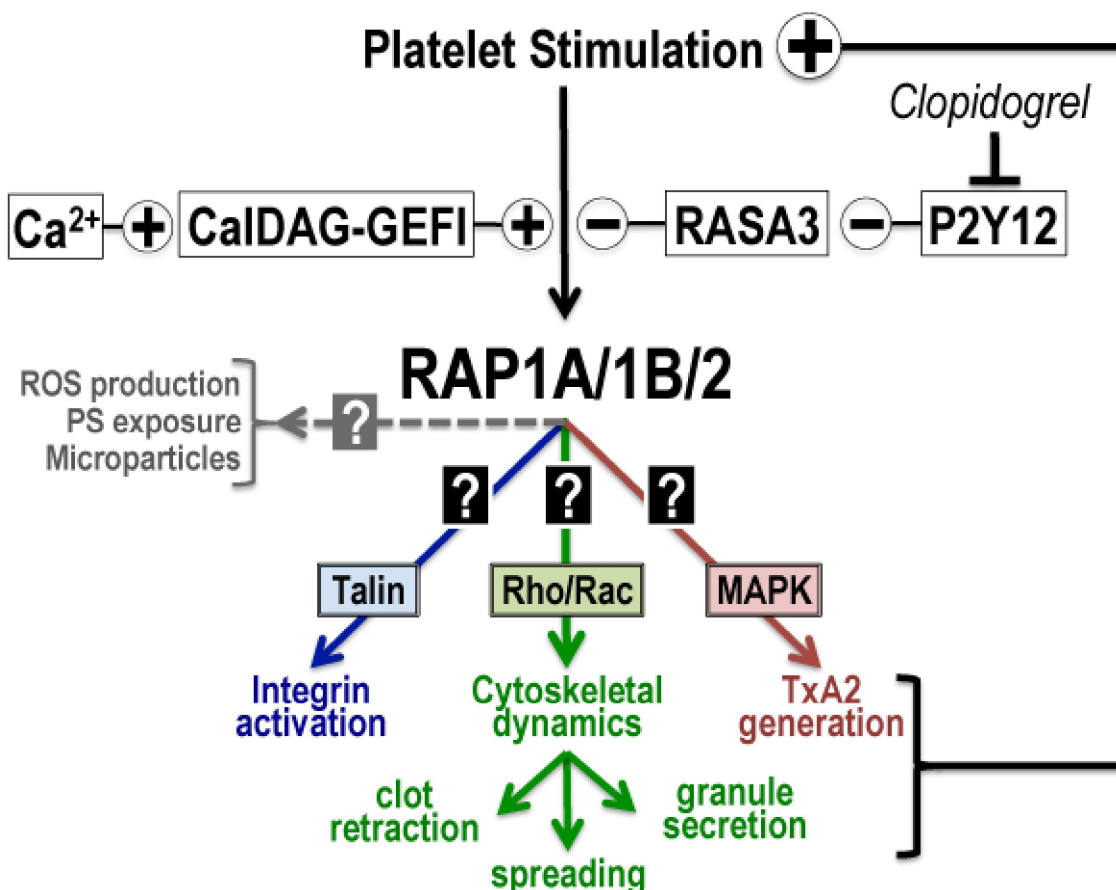
C

C	Citations:		Burkhart, 2012	Simon, 2014	Rowley, 2011	Watkins, 2009
	Gene	Protein name	Proteins in platelets	RNA in platelets	RNA in platelets	RNA Mks VS other hematopoietic cells
Rap1/2 proteins	RAP1A		125,000	top 10%	57	Not detected
	RAP1B		154,000	Top 2%	186	Higher
	RAP2A		2,900	top 18%	0	Higher
	RAP2B		6,200	top 11%	40	Not detected
	RAP2C		3,100	top 33%	11	Lower
FERM proteins	URP2_Kindlin3		116,000	top 4%	1147	Higher
	TLN1_Talin		116,000	Top 4%	1312	Higher
Integrin GPIIb/IIIa	ITGA2B_c11b		83,300	top 5%	1357	Higher
	ITGB3_β3		64,200	top 2%	1223	Not detected
Rap1/2 upstream regulators	RASGRP2_Ca1DAG-GEFI		9,100	top 15%	137	Higher
	RASA3_GAP ^{D148P}		8,300	top 12%	153	Lower
Putative Rap1 effectors	APBB1IP_RIAM		Not detected	bottom 7%	2	Lower
	RAPH1_LAMELLIPODIN		Not detected	below cutoff	0	Not detected
	RASSF5_RapL		Not detected	below cutoff	0	Not detected
	RASIP1		Not detected	below cutoff	0	Higher
	RADIL		Not detected	below cutoff	2	Not detected
	PLCE1_PLCEε		Not detected	below cutoff	0	Not detected
	RGS14		Not detected	below cutoff	2	Not detected
	B-RAF		870	top 13%	2	Same
	CCM1_KRIT1		Not detected	bottom 50%	0	Not detected
	KPCD1_PKD1		Not detected	below cutoff	0	Not detected
	KPCD2_PKD2		690	below cutoff	0	Lower
	MLLT4_AF6		Not detected	Not detected	0	Not detected
	ARAP3		Not detected	below cutoff	0	Not detected
	ARAP1		3,100	bottom 3%	24	Lower
	VAV2		Not detected	below cutoff	0	Not detected
TIAM		Not detected	below cutoff	0	Not detected	
Putative Rap2 effectors	TNIK		2,200	top 13%	18	Higher
	MINK1		1,400	top 27%	119	Not detected
	MAP4K4		500	top 41%	17	Not detected

Fig.1C. Many Rap effectors are hardly detectable in the platelet/megakaryocytic lineage. Table shows protein and RNA expression in platelets and megakaryocytes (Ref. on top row) of Rap1/2 effectors identified in studies conducted in other cell types (Fig.1A). Expression of Rap1/2 proteins, Talin, and the integrin are shown for comparison.

In the last few years my research has focused on the characterisation of the platelet signalling pathways UPSTREAM of Rap. Upon stimulation of either ITAM or GPCR receptors, the activation state of Rap proteins is tightly regulated by 2 kinetically distinct pathways(13-17). I showed that rapid and reversible Rap activation is dependent on the calcium (Ca^{2+})-regulated CalDAG-GEFI (RASGRP2)(18-21) and, very recently, I identified the second most abundant Rap regulator in platelets, the RapGAP RASA3(17), which is inhibited upon engagement of the P2Y12 receptor and thereby enables sustained Rap activation (Fig.2). The antagonistic balance between these 2 Rap regulators is critical to ensure platelet homeostasis and vascular haemostasis. Mutations of CalDAG-GEFI in human patients (ISTH 2013, Canault M, OC 62.1) or deficiency in mice(18) are associated with defective platelet activation and impaired haemostasis, while mice expressing mutant RASA3 exhibit severe thrombocytopenia due to systemic uncontrolled activation and clearance of platelets from the circulation(17). Moreover, characterisation of these 2 pathways under physiological flow conditions shows that there is a striking correlation between the kinetics of Rap1/2 activation and the size and stability of growing thrombi(16). CalDAG-GEFI deficiency is particularly protective against arterial thrombosis because, in the presence of high shear stress, rapid Rap-dependent platelet activation is essential for platelet adhesion(16, 22), while, clinically successful P2Y12 inhibitors, e.g. Plavix, destabilise thrombi and protect from thrombosis mainly by preventing RASA3 inhibition and sustained Rap activation(17). Collectively these findings are proof of evidence that Rap1/2 are critical regulators of thrombosis and haemostasis. Nevertheless, we know very little about Rap DOWNSTREAM signalling pathways and about how Rap orchestrates platelet activation. So far my studies indicate that Rap proteins, in addition to their fundamental role in Talin-dependent integrin activation, also stimulate TxA_2 generation, via the MAPK ERK(19), and promote granule secretion and cytoskeletal remodelling through a complex cross talk with Rac1, a small-GTPase of the Rho family(23) (Fig.2). However, many compelling questions remain unanswered. What are the Rap-GTP binding proteins (effectors) that mediate these responses? What are the distinct functions of the individual Rap isoforms? How are these distinct functions and distinct pools of Rap proteins coordinated over time?

Fig.2. Rap proteins control the overall platelet activation, but their downstream effectors and their molecular mechanisms are unknown.



The OBJECTIVE of the proposed study is to identify the molecular mechanisms and the signalling network that enable Rap proteins to control platelet activation and thrombus formation. To achieve this goal I propose the following 2 aims (Table 1):

Table 1. Timeline of the specific aims of the proposed study.

Aims	Experiments	Year 1	Year 2	Year 3
1. IDENTIFICATION OF THE PLATELET-SPECIFIC RAP SIGNALLING NETWORK	1.A. Mass-spectrometry experiments (proteomics study)			
	1.B. Interpretation of mass-spec data and bioinformatics study			
	1.C. Selection of candidate Rap effectors			
2. CHARACTERISATION OF THE ROLE OF INDIVIDUAL RAP ISOFORMS IN PLATELET ACTIVATION AND THROMBUS FORMATION.	2.A. <i>In vitro</i> characterisation of Rap-deficient platelets			
	2.B. <i>In vivo</i> and ex vivo characterisation of Rap-deficient platelets			
	2.C. Exploration of other potential Rap1/2 functions			

AIM 1. IDENTIFICATION OF THE PLATELET-SPECIFIC RAP SIGNALLING NETWORK

Platelets are highly specialised blood cells. The currently known Rap effectors were identified using cDNA libraries or cell models not related to the platelet/megakaryocytic lineage and few are detectable in platelets (Fig.1,3). Moreover, despite the high level of homology distinct Rap isoforms are remarkably divergent in their ability to bind downstream effectors or regulatory proteins(24, 25). In the first part of my study I will identify platelet-specific and isoform-specific Rap effectors combining a proteomic and a bioinformatic approach.

Fig. 3. Elegant studies in T cells and heterologous cell models implicated the Rap-binding protein RIAM (APBB1IP) in Rap1/Talin-dependent integrin activation and RIAM is now considered to be the scaffold that links Rap1 to Talin also in platelets. Surprisingly though, while Rap1 and Talin are exceptionally abundant in platelets and megakaryocytes (Mks), RNA and protein expression profiling reveal that RIAM is barely detectable in platelets and its amount is much lower than in other hematopoietic cells. Thus it is stoichiometrically unlikely that RIAM could function as a bridge between Rap1 and Talin in platelets.

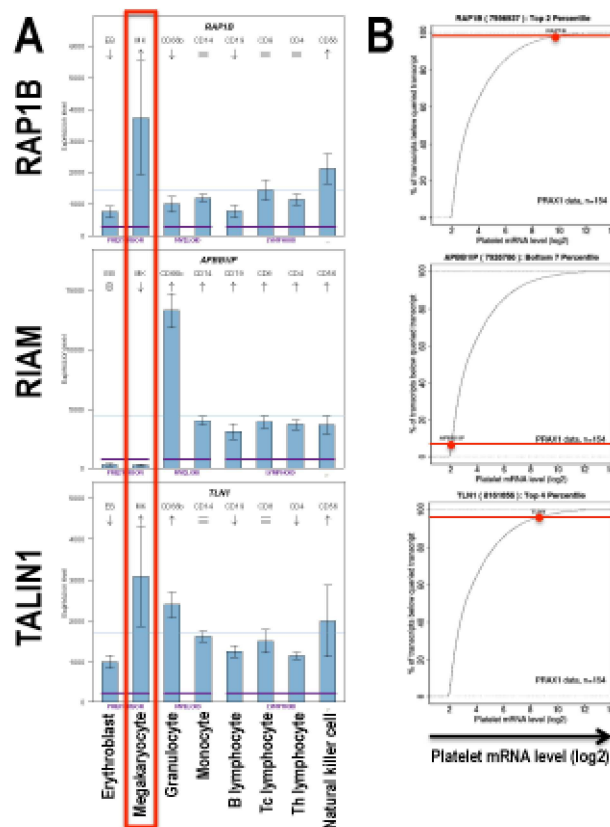


Fig.3 shows RNA Expression of Rap1B, RIAM and Talin1 in (A) haematopoietic cells (HAEMATLAS from Watkins NA, Blood 2009) and (B) platelets (PLATELETOMICS from Simon L, Blood 2014). (C) RIAM protein expression in platelets after immunoprecipitation (sample 1; sample 2 is IgG control) and in whole lysates (sample 3).

Note that a distinct band of the correct molecular weight (*) is visible in platelets only after enrichment by immunoprecipitation, but not in 40 µg of whole platelet lysates, while it easily detectable in 40 µg of Jurkat T cell lysate (sample 4).

1.A) Synthetic Rap1 and Rap2 proteins will be used as baits to isolate effectors from pre-cleared human platelet lysates. I will employ Rap variants (G12V and Q63E) that bind constitutively to GTP and capture effectors with higher affinity than wild type Rap. Nickel beads coupled to bacterially-expressed His6-Rap1/2-GTP constructs or His6 alone will be incubated with lysates of platelets stimulated for various times (0, 30", 90", 3', 10') to capture distinct effector configurations responsible of different platelet responses (Fig.2). Rap-associated proteins will be trypsin-digested in-solution and the resulting peptide fragments will be analysed by liquid chromatography (LC) followed by tandem mass spectrometry (MS/MS). Mass spectra from 3 technical repetitions of 3

platelet donors will be analysed with Mascot software. This strategy has been successfully used to identify binding partners of other small-GTPases(26, 27). However its limitation is that in bacterial expression systems Rap is difficult to purify because the C-terminus is proteolytically sensitive. Consequently, while still able to discriminate Rap1 and Rap2 effectors, we may not be able to resolve between Rap1A and Rap1B that differ mostly in that region. To surpass this technical issue I will also perform isoform-specific co-immunoprecipitations of endogenous Rap1A, Rap1B and Rap2 followed by LC-MS/MS analysis.

1.B) In parallel, I will employ a bioinformatic approach to predict putative Rap binding proteins within the platelet proteome. Typically Rap binding proteins include an RBD or an RA domain, both homologs in structure but not in sequence to ubiquitin. A platelet-specific library of protein structures will be created based on the most comprehensive transcriptomics and proteomics platelet studies. Structural homology modeling will be performed to computationally identify proteins with ubiquitin-like domains that could potentially bind Rap. Various published structures of Rap in complex with different effectors will be used as templates.

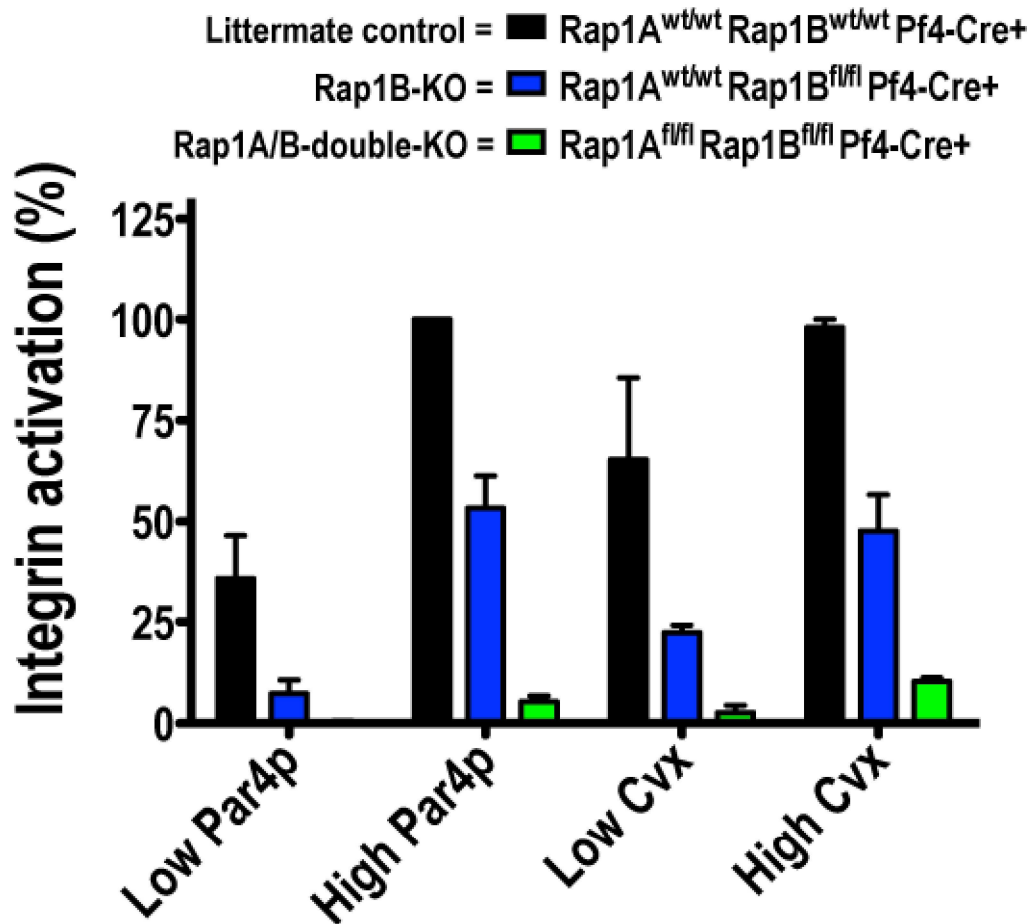
1.C) Collectively these unbiased approaches will result in a list of candidate proteins that will be narrowed down, when possible, on the basis of published platelet phenotypes from transgenic mouse models and public data from genome wide association studies, which correlate gene sequence variations to platelet function(28). To further select which of the identified proteins are implicated in Rap-dependent platelet responses, I will use a megakaryocytic cell line (CMK11-5 cells)(29), provided by Prof. Leslie Parise (UNC). Candidate genes will be knockdown by siRNA and their functional role will be assessed by measuring integrin α IIb β 3 activation, ERK phosphorylation and Rac1 GTP-loading. The final selection will be performed in platelets. Subcellular localisation and functional activity of the putative Rap effectors will be tested in platelets lacking Rap1A/B (Rap1Afl/flRap1Bfl/flP4-Cre+) or lacking Rap1/2 stimulatory pathways (CalDAG-GEFI/-P2Y12/-). When available commercial inhibitors or transgenic mouse models will be used to characterise the function of the most interesting Rap effectors in human or mouse platelets, respectively.

AIM 2. CHARACTERISATION OF THE ROLE OF INDIVIDUAL RAP ISOFORMS IN PLATELET ACTIVATION AND THROMBUS FORMATION.

Rap1B is the most prominent Rap isoform expressed in platelets, but the phenotype of the homozygous Rap1B-/- mice(30) and my preliminary studies (Fig.4) suggest that other Rap isoforms have important and non-redundant roles in platelet activation. Thus in the second part of the project I will investigate the role of individual Rap isoforms in distinct platelet responses, their effect on the kinetics of these responses and their impact on the rate of platelet activation and the growth of the thrombi under physiological flow conditions.

2.A) To study the functional differences between Rap1 proteins in platelets I will employ conditional knockout (KO) mice that do not express Rap1A (Rap1Afl/flP4-Cre+), Rap1B (Rap1Bfl/flP4-Cre+) or both (Rap1Afl/flRap1Bfl/flP4-Cre+) solely in the platelet-megakaryocytic lineage. Rap1A deficiency has never been examined in platelets and Rap1B deficiency has been studied using a homozygous KO mouse model(30), which has a severe vascular defect that complicates the interpretation of the platelet phenotype. Since Rap2-KO mice do not exist, to have an indication of the role of Rap2 I will compare Rap1Afl/flRap1Bfl/flP4-Cre+ platelets (lacking Rap1A and Rap1B) to CalDAG-GEFI/-P2Y12/- platelets, where activation of both Rap1 and Rap2 is prevented. Platelets from these unique mouse models will be fully characterised as described previously(19, 23) to assess the relative importance of Rap isoforms in integrin activation, TxA2 generation, α /dense-granule secretion, spreading (lamellipodia and filopodia extension), clot retraction and activation of MAPKs and Rho-GTPases. These experiments will be conducted with various platelet agonists to test whether distinct isoforms have a preferential role in different signalling pathways. All assays will be performed in the presence or absence of MnCl2 that exogenously activates α IIb β 3, to dissect whether the Rap isoform is directly implicated in a functional response or if the impaired phenotype is secondary to the integrin defect.

Fig.4. Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ activation (measured by flow cytometry as JON/A-PE binding) in platelets lacking Rap1B (blue) or both Rap1A and Rap1B (green) upon 10 minutes of stimulation with low or high doses of Par4p (that triggers thrombin receptor Par4) or convulxin (Cvx, that triggers collagen receptor GPVI). **Note that Rap1A and Rap1B deficiency have additive effects on integrin activation.**



All platelet functional responses will be monitored over time and these findings will be correlated with the temporally-distinct effector configurations identified in Aim 1.A to understand how distinct pools of Rap coordinate different functions. Since my preliminary experiments implicate both Rap1A and Rap1B in integrin activation (Fig.4), a particular focus will be to dissect the kinetics of this central molecular event. To quantify $\alpha\text{IIb}\beta 3$ activation in real time, I have developed a novel flow cytometry assay where platelets are activated in the presence of the JON/A-PE antibody (Emfret), that detects the active form of murine $\alpha\text{IIb}\beta 3$, and binding of this probe is monitored over time with the Accuri flow cytometry that enables time resolved data-acquisition(22). My previous work demonstrates that reducing the initial rate of integrin activation inhibits arterial thrombosis while minimally affecting haemostasis(22), thus it is critical to understand how Rap controls near-immediate integrin activation.

2.B) My previous studies demonstrate that the rate of Rap1/2 activation is a critical determinant of thrombus size and stability(16). To test the importance of individual Rap isoforms in thrombosis and haemostasis, I will examine thrombus formation under physiological flow conditions *ex vivo* and *in vivo*, as I have done before(16, 22) to characterise the signalling pathways that control Rap activation. *Ex vivo*, anti-coagulated whole blood will be perfused at different fluid shear rates over collagen in a microfluidic flow chamber. To establish if impaired adhesion underlies an integrin defect or a defect in the release of paracrine agonists I will test whether addition of ADP or a TXA2 analog can restore adhesion. To determine to what extent a Rap isoform is required for thrombin-mediated 3D thrombus growth citrated-blood will be recalcified before perfusion to allow the coagulation pathway to function. *In vivo* thrombosis will be tested with the laser injury model in the cremaster microcirculation and visualised by intravital microscopy in collaboration with my former mentor Prof. Bergmeier. Both arterioles and venules will be targeted to evaluate the contribution of each isoform to the formation of a shear-resistant thrombus. Haemostasis will be assessed using the tail vein bleeding time assay.

2.C) In the last part of my study I will exploit these unique mouse models and the knowledge-base from the unbiased approaches described in Aim1 to explore the role of Rap proteins in other platelet functions. I am particularly interested in dissecting the role of Rap1/2 in reactive oxygen species (ROS) production, since Rap1A, but not Rap1B, binds and regulates NADPH oxidase in other cells (31, 32). I will also study Rap function in microparticle release and phosphatidylserine exposure. In summary, Rap proteins are master regulators of platelet activation as they directly control $\alpha IIb\beta 3$ activation, promote cytoskeletal remodelling and facilitate the potentiation of platelet stimulation through the release of TxA2 and ADP, which provide critical positive feedback (Fig.2). The objective of the proposed study is to identify the molecular mechanisms and the signalling network that enable Rap1/2 to orchestrate these multiple platelet responses. I will employ state-of-the-art technologies (proteomics, bioinformatics, microfluidic flow chambers, time-resolved assays, intravital microscopy) and novel conditional knockout mice that have never been characterised in platelets (Rap1A^{fl/fl}Rap1B^{fl/fl}Pf4-Cre⁺). I expect that detailed knowledge of the platelet-specific Rap signalling network and of the mechanisms underlying Rap-dependent platelet activation will 1) improve the diagnosis and treatment of bleeding disorders and 2) enable us to explore safer mechanisms of anti-platelet intervention that minimally affect haemostasis and therefore greatly

improve the clinical management of disease states caused by uncontrolled platelet activation.

BIBLIOGRAPHY

1. Jackson SP. Arterial thrombosis—insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med.* 2011;17(11):1423–1436.
2. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int Jnl Lab Hem.* 2013;35(3):254–261.
3. Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):451–456.
4. Kim C, Ye F, Ginsberg MH. Regulation of integrin activation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:321–345.
5. Capodanno D, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Suppl 1:316–329.
6. Arazi HC, Badimon JJ. Anti-inflammatory effects of anti-platelet treatment in atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(28):4311–4325.
7. Ombrello C, Block RC, Morrell CN. Our Expanding View of Platelet Functions and Its Clinical Implications. *J of Cardiovasc Trans Res.* 2010;3(5):538–546.
8. Rowley JW et al. Genome-wide RNA-seq analysis of human and mouse platelet transcriptomes. *Blood.* 2011;118(14):e101–11.
9. Burkhart JM et al. The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood.* 2012;120(15):e73–82.
10. Simon LM et al. Human platelet microRNA-mRNA networks associated with age and gender revealed by integrated plateletomics. *Blood.* [published online ahead of print: February 12, 2014]; doi:10.1182/blood-2013-12-544692
11. Bos JL et al. The role of Rap1 in integrin-mediated cell adhesion. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt1):83–86.
12. Caron E. Cellular functions of the Rap1 GTP-binding protein: a pattern emerges. *Journal of Cell Science.* 2003;116(Pt 3):435–440.
13. Franke B et al. Sequential regulation of the small GTPase Rap1 in human platelets. *Molecular and Cellular Biology.* 2000;20(3):779–785.
14. Woulfe D, Jiang H, Mortensen R, Yang J, Brass LF. Activation of Rap1B by G(i) family members in platelets. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23382–23390.
15. Cifuni SM, Wagner DD, Bergmeier W. CalDAG-GEFI and protein kinase C represent alternative pathways leading to activation of integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ in platelets. *Blood.* 2008;112(5):1696–1703.
16. Stolla M et al. The kinetics of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ activation determines the size and stability of thrombi in mice: implications for antiplatelet therapy. *Blood.* 2011;117(3):1005–1013.
17. Stefanini L et al. RASA3 Inhibits RAP-dependent Platelet Activation and Thrombosis. Manuscript submitted to *Nat Med.* 2014
18. Crittenden JR et al. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation. *Nat Med.* 2004;10(9):982–986.
19. Stefanini L, Roden RC, Bergmeier W. CalDAG-GEFI is at the nexus of calcium-dependent platelet activation. *Blood.* 2009;114(12):2506–2514.
20. Stefanini L, Bergmeier W. CalDAG-GEFI and platelet activation. *Platelets.* 2010;21(4):239–243.
21. Bergmeier W, Stefanini L. Novel molecules in calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:187–190.
22. Stefanini L et al. A talin mutant that impairs talin-integrin binding in platelets decelerates $\alpha\text{IIb}\beta 3$ activation without pathological bleeding. *Blood.* [published online ahead of print: February 28, 2014]; doi:10.1182/blood-2013-12-543363
23. Stefanini L et al. Rap1-Rac1 circuits potentiate platelet activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(2):434–441.
24. Wittchen ES, Aghajanian A, Burrige K. Isoform-specific differences between Rap1A and Rap1B GTPases in the formation of endothelial cell junctions. *smallgtpases.* 2011;2(2):65–76.
25. Riou P et al. 14-3-3 proteins interact with a hybrid prenyl-phosphorylation motif to inhibit G proteins. *Cell.* 2013;153(3):640–653.
26. Aslan JE et al. Characterization of the Rac guanine nucleotide exchange factor P-Rex1 in platelets. *J Mol Signal.* 2011;6:11.
27. Garcia-Mata R et al. Analysis of activated GAPs and GEFs in cell lysates. *Meth Enzymol.* 2006;406:425–437.
28. Goodall AH et al. Transcription profiling in human platelets reveals LRRFIP1 as a novel protein regulating platelet function. *Blood.* 2010;116(22):4646–4656.
29. Nakazawa T et al. Agonist stimulation, talin-1, and kindlin-3 are crucial for $\alpha\text{IIb}\beta 3$ activation in a human megakaryoblastic cell line, CMK. *Exp Hematol.* 2013;41(1):79–90.e1.
30. Chrzanowska-Wodnicka M, Smyth SS, Schoenwaelder SM, Fischer TH, White GC. Rap1b is required for normal platelet function and hemostasis in mice. *J Clin Invest.* 2005;115(3):680–687.
31. Bokoch GM, Quilliam LA, Bohl BP, Jesaitis AJ, Quinn MT. Inhibition of Rap1A binding to cytochrome b558 of NADPH oxidase by phosphorylation of Rap1A. *Science.* 1991;254(5039):1794–1796.
32. Li Y et al. Rap1a null mice have altered myeloid cell functions suggesting distinct roles for the closely related Rap1a and 1b proteins. *J Immunol.* 2007;179(12):8322–8331.

COSTO COMPLESSIVO DEL PROGRAMMA

Voce di spesa	Spesa (€)		

		Descrizione dettagliata (in italiano) (max 5 righe)	Descrizione dettagliata (in inglese) (max 5 righe)
Materiale inventariabile	<i>120.840,00</i>	<i>Citofluorimetro BD Accuri C6 (67,000€), Aggregometro Chrono-log (20,000€), Thermal Cycler BioRad (4,990€), Computer, Stampante, Frigo, Freezer, Centrifuga, pH-metro, Pipette, Pipetta Sierologica, Vortex, Blocco termico, Bagno termico, kit e fonte di alimentazione per gel di agarosio, SDS-PAGE e Western Blotting, vasculante.</i>	<i>Flow Cytometer BD Accuri C6 (67,000€), Platelet Aggregometer Chrono-log (20,000€), Thermal Cycler T100 BioRad (4,990€), Computer, Printer, Fridge, Freezer, Centrifuge, pH-meter, Pipettes, Serological Pipettor, Vortex, Heat Block, Water Bath, kit & power source for Agarose Gel, SDS-PAGE & Western Blotting, tube rotator.</i>
Pubblicazioni	<i>6.000,00</i>	<i>Durante i 3 anni del progetto pianifico di pubblicare 3 articoli originali (stima delle spese di pubblicazione: 2,000€ ciascuna).</i>	<i>During the 3 years of the project I plan to publish 3 original articles (estimated publication expenses: 2,000€ each).</i>
Missioni	<i>12.000,00</i>	<i>Nell'arco dei 3 anni del progetto prevedo di partecipare a 3 conferenze oltre-oceano (3,000€ ciascuna) e 3 a conferenze in Europa (1,000€ ciascuna).</i>	<i>Over the 3 years of the project I plan to attend 3 conferences overseas (3,000€ each) and 3 conferences in Europe (1,000€ each).</i>
Altro	<i>68.850,00</i>	<i>Materiali di consumo (10,000€/anno), mantenimento della colonia di topi (32,850€ per una colonia di 200 topi a 0.75€/giorno/gabbia di 5 topi) e spese di spedizione di topi negli Stati Uniti (6,000€) dove il mio collaboratore (Dr. Bergmeier) effettuerà gli esperimenti di intravital microscopy.</i>	<i>Consumables (10,000€/year), mouse colony maintenance (32,850€ for a colony of 200 mice at 0.75€/day/cage of 5 mice) and mouse shipment (6,000€) to my collaborator (Dr. Bergmeier) in the US that will perform the intravital microscopy experiments.</i>
	207.690,00		

LETTERE DI PRESENTAZIONE

n°	Nome	Cognome	Qualifica	E-mail	Ente
1.	WOLFGANG	BERGMEIER	Associate Professor of Biochemistry and Biophysics	bergmeie@email.unc.edu	University of North Carolina at Chapel Hill,

Programma Per Giovani Ricercatori

"Rita Levi Montalcini"

PROPOSTA DI CONTRATTO

Codice: PGR13DPIZ8

DATI GENERALI STUDIOSO

Nome	<i>PAOLA</i>
Cognome	<i>LEACI</i>
Nato/a a	<i>COPERTINO</i>
il	<i>30/05/1980</i>
Nazionalità	<i>Italy</i>
Qualifica Dottore di ricerca o titolo equivalente o superiore	<i>Dottore di Ricerca in Fisica</i>
Stato di provenienza attuale	<i>Germany</i>
Ente	<i>Max Planck Institut für Gravitationsphysik - Albert Einstein Institut, Hannover/Golm (Germania)</i>
Dottore di ricerca dal (tra il 1 novembre 2007 e il 31 ottobre 2010)	<i>21/02/2008</i>
Titolo conseguito presso	<i>Università; degli Studi di Trento</i>
Data inizio attività all'estero (non oltre il 24 aprile 2011)	<i>01/04/2008</i>

ATTIVITÀ DI DIDATTICA E/O DI RICERCA SVOLTE ALL'ESTERO NELL'ULTIMO TRIENNIO

n°	Dal	Al	Presso (indicare l'Ente)	
----	-----	----	-----------------------------	--

				In qualità di (specificare la tipologia di contratto)
1.	01/04/2008	31/03/2011	Max Planck Institut für Gravitationsphysik - Albert Einstein Institut, Hannover/Golm (Germania)	Ricercatrice Post-Doc
2.	01/04/2011	30/09/2014	Max Planck Institut für Gravitationsphysik - Albert Einstein Institut, Hannover/Golm (Germania)	Ricercatrice Post-Doc (Wissenschaftlerin - livello alto di contratto TVöD)

☒ Dichiaro inoltre di non aver ricoperto alcuna posizione presso enti/istituzioni, universitarie e non, nel territorio dello Stato italiano.

RECAPITO DELLO STUDIOSO

Indirizzo	Max Planck Institut für Gravitationsphysik - Albert Einstein Institut, Callinstrasse 38
CAP	30167
Città	Hannover
Paese	Germany
Email	pleaci@gmail.com
Telefono	00393284517796

CURRICULUM SCIENTIFICO

Italiano

NOTE

In quanto segue si fa uso dei seguenti acronimi:

-) Gravitational Wave/s (GW/s)
-) LIGO Scientific Collaboration (LSC)
-) LIGO Scientific Collaboration and Virgo Collaboration (LVC)
-) come sopra (c.s.).

FORMAZIONE PROFESSIONALE

Dottorato di Ricerca in Fisica presso l' Univ. degli Studi di Trento, conseguito il 21/02/2008.

Tesi: "Development of wideband acoustic GW detectors". Relatore: Prof. G. A. Prodi.

Vincitrice di due Dottorati di Ricerca in Fisica nel Dic. 2004, presso il Dip. di Fisica dell' Univ. del Salento e presso il Dip. di Fisica dell'Univ. degli Studi di Trento.

Laurea in Fisica vecchio ordinamento, conseguita presso l'Univ. del Salento il 28/07/2004. Tesi: "Simulazione di spettri marziani nell'infrarosso". Relatori : Prof. V. Orofino, Dr. F. De Carlo Voto finale: 110/110 e lode.

Esami sostenuti: Fisica Generale I (voto: 28/30); Analisi Matematica I (27/30); Geometria (30/30); Esperimentazioni di Fisica I (27/30); Analisi Matematica II (25/30); Chimica (30/30); Fisica Generale II (30/30 e lode); Esperimentazioni di Fisica II (28/30); Lingua Inglese (idoneità); Lingua Francese (idoneità); Istituzioni di Fisica teorica (introduzione alla Fisica moderna) (30/30); Istituzioni di Fisica teorica (30/30); Metodi matematici della Fisica (30/30 e lode); Esperimentazioni di Fisica III (30/30); Struttura della materia (30/30 e lode); Laboratorio di Astrofisica (28/30); Astronomia (30/30 e lode); Istituzioni di Fisica nucleare e subnucleare (30/30 e lode); Astrofisica (30/30 e lode); Fisica del mezzo interstellare (30/30 e lode); Relatività (30/30 e lode).

POSIZIONE ATTUALE

Borsa Post-Doc presso il Max Planck Institut für Gravitationsphysik, Hannover/Golm (MPIG, Germania) con decorrenza dal 01/04/2008 a tutt'oggi.

POSIZIONI PRECEDENTI

Contratto di collaborazione a progetto, dal 22/02/2008 al 31/03/2008, conferito dall'ente Consorzio Criospazio Ricerche di Trento. Titolo del progetto: "Finite element method simulations for the design of GW detectors".

Attività di ricerca per il dottorato presso il Dip. di Fisica dell'Università di Trento dal 15/12/2004 al 21/02/2008.

Contratto post-lauream di prestazione professionale per collaborazione scientifica, a decorrere dal 14/10/2004 al 29/11/2004, dal titolo: "Analisi comparativa di codici di trasporto radiativo", conferito dal Dip. di Fisica dell'Univ. del Salento.

PREMI

- 1) 1999 - 2000 Vincitrice di borsa di studio per l'incentivazione e la razionalizzazione della frequenza universitaria erogata dall' Univ. del Salento in virtù dell'art. 17 L. 390/91;*
- 2) 2000 - 2001 c.s.;*
- 3) 2001 - 2002 c.s.;*
- 4) 2002 - 2003 c.s.;*
- 5) 1999 Vincitrice di borsa di studio erogata dall'I.N.P.D.A.P. sede di Roma;*
- 6) 2000 c.s.;*
- 7) 2001 c.s.;*

RICONOSCIMENTI

- 1) Dal 12/09/2012 la sottoscritta fa parte del "LSC Council", che rappresenta l'organo di governo della collaborazione a livello mondiale LIGO.*
- 2) Dal 13/12/2012 la sottoscritta fa parte del comitato "LSC Publications and Presentations", che rappresenta un gruppo di scienziati aventi il compito di approvare o emendare qualsiasi pubblicazione e comunicazione orale presentata da membri della collaborazione LVC.*
- 3) Dal 03/04/2013 la sottoscritta fa parte del comitato "Academic Credit and Corresponding Authorship", una commissione di esperti incaricati di assegnare il dovuto credito a principali autori di articoli scientifici.*
- 4) Dal 25/09/2013 la sottoscritta fa parte del comitato "LSC diversity", la cui missione consiste nel promuovere la conoscenza e l'apprezzamento della diversità, nonché nell'affrontare problemi di equità attraverso il patrocinio e l'istruzione.*

CONOSCENZE INFORMATICHE

Sistemi operativi: UNIX, Linux, Mac OS X, MS Windows. Software: MS Office, Matlab & Simulinks, Adobe Photoshop, Mathematica, Origin, ANSYS, MODTRAN; Git, CVS, SVN. Linguaggi di programmazione: Python, Octave, C, BASH, FORTRAN; LaTeX, HTML.

CONOSCENZE LINGUISTICHE

Italiano: Madrelingua

Inglese: Eccellente; Esame sostenuto il 12/07/1999 presso l' Univ. del Salento.

Francese: Base; Esame sostenuto il 13/07/1999 presso l' Univ. del Salento.

Tedesco: Buono; Certificazione Leistungsbeschreibung A1.1; Esame sostenuto il 14/07/2008 presso l' Univ. Leibniz di Hannover.

SELEZIONATE COMUNICAZIONI ORALI

Presso Conferenze, Università e Istituti internazionali:

1) Fully coherent follow-up of GW candidates, "SFB/Transregio 7", Tubinga, Germania, 26-27 Febb. 2014.

2) Catching GWs through the LIGO detectors and the Einstein@Home distributed computing system, Univ. del Salento, Lecce, Italia, 4 Aprile 2013 (TALK SU INVITO).

3) Hunting continuous GWs with the Einstein@Home distributed computing system, Jena, Germania, 25 Febb.-1 Marzo 2013.

4) Einstein@Home all-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data, "GW Physics and Astronomy Workshop", Hannover, Germany, 4-7 Giugno 2012.

5) All-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data through Einstein@Home, "LVC Meeting", MIT Cambridge, Massachusetts (USA), 19-23 Marzo 2012.

6) Status of recent and current LIGO searches for continuous wave signals using Einstein@Home, "SFB/Transregio 7", Hannover, Germania, 14-15 Febb. 2012.

7) Searching for continuous wave signals using LIGO and Einstein@Home grid computing system, "SFB/Transregio 7", Tubinga, Germania, 11-12 Ott. 2011.

8) Einstein@Home results for the full S5 run, "LVC Meeting", Gainesville, Florida (USA), 23-29 Sett. 2011.

9) Searching for GW signals, "III Italian-Pakistani Workshop on Relativistic Astrophysics", Lecce, Italia, 20-22 Giugno 2011.

10) Einstein@Home search update, "LVC Meeting", LAL Orsay, Parigi, Francia, 6-9 Giugno 2011.

11) Status of full-S5 Einstein@Home search, "LVC Meeting", CALTECH, California (USA), 12-17 Marzo 2011.

12) Einstein@Home S5R3 and S5R5 Post-Processing, "LVC Meeting", Cracovia, Polonia, 20-24 Sett. 2010.

13) Einstein@Home S5R3 deep Post-Processing, "LVC Meeting", CALTECH, California (USA), 13-18 Marzo 2010.

14) Status of Einstein@Home S5R3 Post-Processing, "LVC Meeting", MIT Cambridge, Massachusetts (USA), 14-17 Dic. 2009.

15) Removing high frequency spikes from the time domain, "LVC Meeting", CALTECH, California (USA), 15-20 Marzo 2009.

16) On the progress of wideband acoustic GW detectors, MPIG, Hannover, Germania, 4 Febb. 2008 (TALK SU INVITO).

A teleconferenze internazionali:

1) Code testing to perform continuous wave searches from spinning neutron star in binary systems, LVC Continuous Wave teleconference, 23 Ott. 2013.

2) Einstein@Home all-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data, LSC Executive Committee teleconference, 12 Luglio 2012.

3) Status of the S5R3-R5-R6 Einstein@Home run post-processing, LVC Continuous Wave teleconference, 12 Gennaio 2010.

4) Einstein@Home S5R3 post-processing, LVC Continuous Wave teleconference, 7 Ott. 2009.

POSTERS

- 1) P. Leaci et al., *Application of a data cleaning technique to LIGO data to be used in continuous signal searches*, "Amaldi 8", Columbia University, New York, 21-26 Giugno 2009.
- 2) D. Keitel, ..., P. Leaci et al., *An F-statistic based multi-detector veto for detector artifacts in searches for continuous GWs*, "GWPAW", Hannover, Germania, 4-7 Giugno 2012.
- 3) P. Leaci (for the LVC), *Einstein@Home all-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data*, "CeBIT @ Albert-Einstein-Institute", Hannover, Germania, 4-8 Febb. 2013.
- 4) D. Keitel, ..., P. Leaci et al., *Adaptive Tuning for the Line Veto Statistic in Continuous GW Searches*, "LVC Meeting", Bethesda, Maryland, 18-22 Marzo 2013.
- 5) D. Keitel, ..., P. Leaci et al., *An F-statistic based multi-detector veto for detector artifacts in searches for continuous GWs*, "Amaldi 10", Warsaw, Poland, 7-13 Luglio 2013.
- 6) H.J. Bulten, ..., P. Leaci et al., *GWs from Sco X-1: Prospects for detection and a comparison of methods*, "GWPAW", Pune, India, 17- 20 Dic. 2013.

ATTIVITÀ DA REFEREE

Referee interno per svariati articoli e presentazioni LIGO-Virgo.

PARTECIPAZIONE A CONFERENZE

La sottoscritta ha inoltre preso parte a circa 30 conferenze, workshop e meeting internazionali.

Inglese**NOTE**

In what follows we use the following acronyms:

-) *Gravitational Wave/s (GW/s)*
-) *LIGO Scientific Collaboration (LSC)*
-) *LIGO Scientific Collaboration and Virgo Collaboration (LVC).*

HIGH EDUCATION

PhD in Physics on February 21, 2008, at the Physics Department of the University of Trento, Italy. Thesis: "Development of wideband acoustic GW detectors". Advisor: Prof. G. A. Prodi.

Winner of two Physics PhDs in Dec. 2004, at the Physics Department of the University of Salento and at the Physics Department of the University of Trento.

Degree in Physics on July 28, 2004, at the Physics Department of the University of Salento, Italy. Thesis: "Simulazione di spettri marziani nell'infrarosso" Advisors: Prof. V. Orofino, Dr. F. De Carlo. Final Marks: 110/110 cum laude.

Examinations: General Physics I (mark: 28/30); Mathematical Analysis I (27/30); Geometry (30/30); Experimentation of Physics I (27/30); Mathematical Analysis II (25/30); Chemistry (30/30); General Physics II (30/30 cum laude); Experimentation of Physics II (28/30); English (aptitude test); French (aptitude test); Institutions of Theoretical Physics (Introduction to the Modern Physics) (30/30); Institutions of Theoretical Physics (30/30); Mathematical Methods of Physics (30/30 cum laude); Experimentation of Physics III (30/30); Structure of the Matter (30/30 cum laude); Astrophysics Laboratory (28/30); Astronomy (30/30 cum laude); Institutions of Nuclear and Subnuclear Physics (30/30 cum laude); Astrophysics (30/30 cum laude); Physics of the Interstellar Medium (30/30 cum laude); Relativity (30/30 cum laude).

CURRENT POSITION

Since April 1, 2008, Postdoctoral fellowship at the Max Planck Institut für Gravitationsphysik (MPIG), Hannover/Golm (Germany).

PAST POSITIONS

Postdoctoral collaboration project, started on February 22, 2008 and ended on March 31, 2008, by Consorzio Criospazio Ricerche at the University of Trento. Project title: "Finite element

method simulations for the design of GW detectors”.

PhD student at the Physics Department of the University of Trento, from December 15, 2004 to February 21, 2008; Examinations: Statistics applied at the data analysis (A/A), Fundamentals of experimental Physics (A/A), Physics of black holes (A/A).

Post-lauream fellowship from October 14, 2004 to November 29, 2004, at the Physics department of the University of Salento. Project title: “Analisi comparativa di codici di trasporto radiativo”.

AWARDS

- 1) 1999 - 2000 Grant about the incentive and the rationalization of the university attendance assigned by the University of Salento by virtue of the paragraph of statute 17 L. 390/91;*
- 2) 2000 - 2001 as above;*
- 3) 2001 - 2002 as above;*
- 4) 2002 - 2003 as above;*
- 5) 1999 Grant assigned by Rome I.N.P.D.A.P;*
- 6) 2000 as above;*
- 7) 2001 as above.*

MERITS

- 1) Since 12/09/2012 I am a member of the LSC Council, the governing body of the worldwide LIGO collaboration.*
- 2) Since 13/12/2012 I am a member of the “LSC Publications and Presentations” committee, a team of scientists in charge of approving or amending any publications and public presentations done by LVC members.*
- 3) Since 03/04/2013 I am a member of the “Academic Credit and Corresponding Authorship” committee, a commission in charge of assigning proper credit to key contributors of scientific papers.*
- 4) Since 25/09/2013 I am a member of the “LSC diversity committee”, which has the mission to promote awareness and appreciation of diversity, and to address equity issues through advocacy and education.*

COMPUTER SKILLS

Operating systems: UNIX, Linux, Mac OS X, MS Windows.

Software: MS Office, Matlab & Simulinks, Adobe Photoshop, Mathematica, Origin, Octave, ANSYS, MODTRAN; Git, CVS, SVN.

Programming languages: Python, C, BASH, FORTRAN; LaTeX, HTML.

LANGUAGE KNOWLEDGE

Italian : Native

English : Excellent; Examination done on July 12, 1999 at University of Salento.

French : Basic; Examination done on July 13, 1999 at University of Salento.

German : Intermediate level; Certification Leistungsbeschreibung A1.1; Examination done on July 14, 2008 at Leibniz University of Hannover.

SELECTED TALKS

At International Conferences, Universities and Institutes:

- 1) Fully coherent follow-up of GW candidates, “SFB/Transregio 7”, Tuebingen, Germany, February 26-27, 2014.*
- 2) Catching GWs through the LIGO detectors and the Einstein@Home distributed computing system, University of Salento, Lecce, Italy, April 4, 2013 (INVITED TALK).*
- 3) Hunting continuous GWs with the Einstein@Home distributed computing system, Jena, Germany, February 25 - March 1, 2013.*
- 4) Einstein@Home all-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data, “GW Physics and Astronomy Workshop”, Hannover, Germany, June 4-7, 2012.*

- 5) *All-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data through Einstein@Home*, “LVC Meeting”, MIT Cambridge, Massachusetts (USA), March 19-23, 2012.
- 6) *Status of recent and current LIGO searches for continuous wave signals using Einstein@Home*, “SFB/Transregio 7”, Hannover, Germany, February 14-15, 2012.
- 7) *Searching for continuous wave signals using LIGO and Einstein@Home grid computing system*, “SFB/Transregio 7”, Tuebingen, Germany, October 11-12, 2011.
- 8) *Einstein@Home results for the full S5 run*, “LVC Meeting”, Gainesville, Florida (USA), September 23-29, 2011.
- 9) *Searching for GW signals*, “III Italian-Pakistani Workshop on Relativistic Astrophysics”, Lecce, Italy, June 20-22, 2011.
- 10) *Einstein@Home search update*, “LVC Meeting”, LAL Orsay, Paris, France, June 6-9, 2011.
- 11) *Status of full-S5 Einstein@Home search*, “LVC Meeting”, CALTECH, California (USA), March 12-17, 2011.
- 12) *Einstein@Home S5R3 and S5R5 Post-Processing*, “LVC Meeting”, Cracow, Poland, September 20-24, 2010.
- 13) *Einstein@Home S5R3 deep Post-Processing*, “LVC Meeting”, CALTECH, California (USA), March 13-18, 2010.
- 14) *Status of Einstein@Home S5R3 Post-Processing*, “LVC Meeting”, MIT Cambridge, Massachusetts (USA), December 14-17, 2009.
- 15) *Removing high frequency spikes from the time domain*, “LVC Meeting”, CALTECH, California (USA), March 15-20, 2009.
- 16) *On the progress of wideband acoustic GW detectors*, MPIG, Hannover, Germany, February 4, 2008 (INVITED TALK).

At International teleconferences:

- 1) *Code testing to perform continuous wave searches from spinning neutron star in binary systems*, LVC Continuous Wave teleconference, October 23, 2013.
- 2) *Einstein@Home all-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data*, LSC Executive Committee teleconference, July 12, 2012.
- 3) *Status of the S5R3-R5-R6 Einstein@Home run post-processing*, LVC Continuous Wave teleconference, January 12, 2010.
- 4) *Einstein@Home S5R3 post-processing*, LVC Continuous Wave teleconference, October 7, 2009.

POSTER

- 1) P. Leaci et al., *Application of a data cleaning technique to LIGO data to be used in continuous signal searches*, “Amaldi 8”, Columbia University, New York, June 21-26, 2009.
- 2) D. Keitel, ..., P. Leaci et al., *An F-statistic based multi-detector veto for detector artifacts in searches for continuous GWs*, “GWPAW”, Hannover, Germany, June 4-7, 2012.
- 3) P. Leaci (for the LVC), *Einstein@Home all-sky search for periodic GWs in LIGO S5 data*, “CeBIT @ Albert-Einstein-Institute”, Hannover, Germany, February 4-8, 2013.
- 4) D. Keitel, ..., P. Leaci et al., *Adaptive Tuning for the Line Veto Statistic in Continuous GW Searches*, “LVC Meeting”, Bethesda, Maryland, March 18-22, 2013.
- 5) D. Keitel, ..., P. Leaci et al., *An F-statistic based multi-detector veto for detector artifacts in searches for continuous GWs*, “Amaldi 10”, Warsaw, Poland, July 7-13, 2013.
- 6) H.J. Bulten, ..., P. Leaci et al., *GWs from Sco X-1: Prospects for detection and a comparison of methods*, “GWPAW”, Pune, India, December 17-20, 2013.

REFeree ACTIVITY

Internal referee for several LIGO-Virgo papers and presentations.

CONFERENCE ATTENDANCE

I have also attended 30 international conferences, workshops and meetings.

CURRENT MEMBERSHIPS

-) MPIG
-) Leibniz University, Hannover

-) GEO600 Collaboration
 -) LVC

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

Referred publications:

- (1) M. Bonaldi, M. Cerdonio, L. Conti, P. Falferi, P. Leaci(*), S. Odorizzi, G. A. Prodi, M. Saraceni, E. Serra and J. P. Zendri, *Phys. Rev. D* 74, 022003 (2006).
- (2) P. Leaci(*) and A. Ortolan, *Phys. Rev. A* 76, 062101 (2007). *Selected for the Virtual Journal of Quantum Information* (vol. Dic. 2007).
- (3) P. Leaci(*), A. Vinante, M. Bonaldi, P. Falferi, A. Pontin, G. A. Prodi and J. P. Zendri, *Phys. Rev. D* 77 062001 (2008).
- (4) P. Leaci(*), T. Dal Canton, A. Ortolan and G. A. Prodi, *Class. Quantum Grav.* 25 195018 (2008).
- (5) P. Leaci(*) and A. Ortolan, *Annual Report 2007 INFN-LNL-222* (2008), ISSN 1828-8545, p 121.
- (6) P. Leaci(*), T. Dal Canton, A. Ortolan and G. A. Prodi, *Annual Report 2008 INFN-LNL-226* (2009), ISSN 1828-8545, p 171.
- (7) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 81, 102001 (2010).
- (8) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *The Astrophysical Journal* 715, 1453 (2010).
- (9) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Class. Quantum Grav.* 27, 173001 (2010).
- (10) P. Leaci(*), P. Astone, M. A. Papa and S. Frasca, *Journal of Physics: Conf. Series* 228, 012006 (2010).
- (11) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LSC), *The Astrophysical Journal* 722, 1504 (2010).
- (12) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 82, 102001 (2010).
- (13) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LSC), *Nucl. Instrum. Meth. A* 624, 223 (2010).
- (14) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LSC), *Phys. Rev. D* 83, 042001 (2011).
- (15) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *The Astrophysical Journal Letters* 734, L35 (2011).
- (16) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 83, 122005 (2011).
- (17) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *The Astrophysical Journal* 737, 93 (2011).
- (18) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LSC), *Nature Physics* 7, 962 (2011).
- (19) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. Letters* 107, 271102 (2011).
- (20) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 85, 022001 (2012).
- (21) P. Leaci(*), *Journal of Physics: Conf. Series* 354, 012010 (2012).
- (22) J. Abadie, ..., P. Leaci (LVC), *Astronomy & Astrophysics* 539, A124 (2012).
- (23) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 85, 082002 (2012).
- (24) J. Aasi, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Class. Quantum Grav.* 29, 155002 (2012).
- (25) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Astronomy & Astrophysics* 541, A155 (2012).
- (26) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 85, 122001 (2012).
- (27) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LSC), *The Astrophysical Journal* 755, 2 (2012).
- (28) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 85, 102004 (2012).
- (29) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 85, 122007 (2012).
- (30) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), *The Astrophysical Journal* 760, 12 (2012).
- (31) P. A. Evans, ..., P. Leaci et al. (LVC), *The Astrophysical Journal (suppl. series)* 203, 28 (2012).
- (32) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 87, 022002 (2013).
- (33) J. Aasi, ..., P. Leaci(*) et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 87, 042001 (2013); *arXiv:1207.7176*;
<https://dcc.ligo.org/cgi-bin/DocDB/ShowDocument?docid=88496>.
The abstract of such paper was also published in the "Verhandlungen der Deutschen Physikalischen Gesellschaft", New Journal of Physics (2013), ISSN 0420-0195, p 94.
- (34) S. Adrian-Martinez, ..., P. Leaci et al. (LVC), *J. Cosmol. Astropart. Phys.* 06, 008 (2013).

- (35) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LSC), *Nature Photonics* 7, 613 (2013).
- (36) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 88, 062001 (2013).
- (37) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 88, 102002 (2013).
- (38) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 88, 122004 (2013).
- (39) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *The Astrophysical Journal (suppl. series)* 211, 7 (2014).
- (40) D. Keitel, R. Prix, M. A. Papa, P. Leaci(*), M. Siddiqi, *Phys. Rev. D* 89, 064023 (2014).
- (41) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *The Astrophysical Journal* 785, 119 (2014).
- (42) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Class. Quantum Grav.* 31, 085014 (2014).
- (43) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Phys. Rev. Lett.* 112, 131101 (2014).
- (44) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Class. Quantum Grav.* (in press); arxiv.org/abs/1401.0939.

Submitted and in preparation papers:

- (45) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), submitted to *Living Reviews in Relativity*, arxiv.org/abs/1304.0670.
- (46) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), submitted to *Class. Quantum Grav.*; arxiv.org/abs/1402.4974.
- (47) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), submitted to *Phys. Rev. Letters*; arxiv.org/abs/1403.6639.
- (48) M. Shaltev, P. Leaci(*), M. A. Papa, R. Prix, *Fully Coherent Follow-Up: an Application to Real Gravitational Wave Candidates*, submitted to *Phys. Rev. D*.
- (49) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), submitted to *Phys. Rev. D*; arxiv.org/abs/1403.5306.
- (50) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), submitted to *Phys. Rev. D*; arxiv.org/abs/1404.2199.
- (51) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Search for Gravitational Waves from High-Mass Binary Black Hole Coalescence in LIGO's Sixth Science Run and Virgo's Science Runs 2 and 3 (to be submitted to Phys. Rev. D)*.
- (52) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *First all-sky search for continuous gravitational waves from unknown sources in binary systems (to be submitted to Phys. Rev. D)*.
- (53) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Improved upper limits on the stochastic gravitational-wave background from the LIGO S6 and Virgo VSR2-3 Science Runs (in preparation)*.
- (54) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LSC), *Methods and results of a search for gravitational waves associated with gamma-ray bursts using data from the GEO 600 detector (in preparation)*.
- (55) J. Aasi ..., P. Leaci et al. (LVC), *Performance comparison of searches for binary black hole coalescences in LIGO and Virgo data (in preparation)*.
- (56) P. Leaci(*) and R. Prix, *Template mismatch investigations to study the parameter-space metric for known continuous wave sources in binary systems (in preparation)*.

Technical notes:

- (T1) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), [arXiv:1003.2481](https://arxiv.org/abs/1003.2481).
- (T2) J. Abadie, ..., P. Leaci et al. (LVC), [arXiv:1203.2674](https://arxiv.org/abs/1203.2674).
- (T3) P. Leaci (*) (LVC), <https://dcc.ligo.org/cgi-bin/DocDB/ShowDocument?docid=92307>.

(*) Corresponding Author and/or major contributor.

P.A.: The acronyms LVC and LSC stand for “LIGO Scientific Collaboration and Virgo Collaboration”, and “LIGO Scientific Collaboration”, respectively.

PhD Thesis:

P. Leaci, “Development of wideband acoustic Gravitational Wave detectors”, 2008, *Physics PhD thesis, University of Trento, Trento, Italy*.

Degree Thesis:

P. Leaci, “Simulazione di spettri marziani nell'infrarosso”, 2004, *Physics Degree thesis, University of Salento (Lecce), Italy*.

PROGRAMMA DI RICERCA

Area Scientifico Disciplinare	<i>02 - Scienze fisiche</i>	
Settori scientifico-disciplinari	<i>FIS/05 - Astronomia e astrofisica</i>	<i>FIS/01 - Fisica sperimentale</i>
Settori ERC	<i>PE9_13 - Gravitational astronomy</i>	<i>PE9_17 - Instrumentation - telescopes, detectors and techniques</i>
Titolo del Programma di Ricerca (in italiano)	<i>Ascoltando l' Universo mediante rivelatori interferometrici LIGO-Virgo e tecniche di "Pulsar Timing": Nuove prospettive per la rivelazione di Onde Gravitazionali</i>	
Titolo del Programma di Ricerca (in inglese)	<i>Listening to the Universe by using interferometric LIGO-Virgo detectors and Pulsar Timing techniques: New perspectives for the Gravitational Wave detection</i>	

PAROLE CHIAVE

Italiano

- Onde gravitazionali*
- Pulsar*
- Stelle di neutroni*
- Buchi neri*
- Interferometri*
- Radiotelescopi*
- Analisi dati*
- Tecniche di timing*

Inglese

- Gravitational waves*

2. *Pulsars*
3. *Neutron stars*
4. *Black holes*
5. *Interferometers*
6. *Radio telescopes*
7. *Data analysis*
8. *Timing techniques*

DESCRIZIONE DEL PROGRAMMA DI RICERCA

Italiano

I. INTRODUZIONE – Contesto scientifico

Nel 1974 Hulse e Taylor scoprirono la prima radio pulsar in un sistema binario [1]. Essi notarono che i tempi di arrivo (TA) degli impulsi di un dato oggetto potevano essere interpretati come la combinazione di un moto orbitale, che produceva una segnatura Doppler, e di un segnale emesso da una pulsar. Tale modello si è dimostrato particolarmente adatto a spiegare la diminuzione del periodo orbitale secondo quanto predetto dalla Teoria della Relatività Generale di Einstein (TRGE) riguardo all'emissione di onde gravitazionali (OG) [2]. Queste sono increspature dello spazio-tempo che si propagano alla velocità della luce e sono prodotte da accelerazioni di masse a simmetria non assiale.

Le pulsar sono essenzialmente stelle di neutroni (NS) rapidamente rotanti che inviano ad ogni rotazione, con la regolarità di un orologio, un impulso elettromagnetico verso la Terra. Questi impulsi possono essere accuratamente monitorati mediante tecniche note come “pulsar timing” (PT). La scoperta di Hulse e Taylor si basa sul PT e rappresenta un'evidenza molto forte, ma indiretta, dell'esistenza delle OG.

Sebbene necessiti ulteriori conferme, un'altra evidenza indiretta dell'esistenza delle OG primordiali, generate pochi istanti dopo il Big Bang, è stata ottenuta recentemente con i dati raccolti da uno strumento mirato a studiare la polarizzazione della radiazione di fondo cosmico [3].

Le OG sono in grado di attraversare indisturbate profondi strati di materia. Trovarle significa perciò anche guardare indietro nel tempo e conoscere i dettagli dei primissimi istanti di vita dell'Universo.

Inoltre, una rivelazione diretta di tali onde non solo fornirebbe un controllo sulla TRGE, ma ci aiuterebbe a comprendere la dinamica di eventi a larga scala nell'Universo, come la nascita e le collisioni di buchi neri (BN).

Esistono vari approcci complementari per la rivelazione delle OG. Questi includono rivelatori terrestri, così come tecniche di PT. Al giorno d'oggi l'interferometria laser è alla base dei rivelatori di OG più sensibili, come il rivelatore italo-francese Virgo e i rivelatori americani LIGO (Laser Interferometer Gravitational wave Observatory). Dopo il 2015 ci si aspetta che tali interferometri migliorino ulteriormente la propria sensibilità, con un conseguente aumento del volume di spazio osservabile. A questo punto dovrebbe essere possibile rivelare direttamente vari eventi di OG l'anno, avviando così l'era dell'astronomia associata alle OG.

D'altra parte, strategie di "timing" sono state proposte da diversi scienziati con lo scopo di rivelare OG osservando costantemente sorgenti astrofisiche come le pulsar. Tali strategie rappresentano il fulcro di grandi collaborazioni internazionali, i cosiddetti progetti basati su "PT Array" (PTA). Esistono tre progetti di tipo PTA, finalizzati ad osservare emissioni di impulsi da pulsar, inclusa la collaborazione di cinque radiotelescopi europei (EPTA).

La rivelazione delle OG si può concretizzare grazie sia all'impiego di interferometri laser di scala chilometrica, come LIGO e Virgo, sia alle tecniche di PT.

Io sottoscritta, membro della "LIGO and Virgo Scientific Collaboration" (LVC), mediante il presente progetto intendo avviare un programma di ricerca che prevede la collaborazione di diverse istituzioni: 1) i rinomati "Max Planck Institut für Gravitationsphysik" di Hannover/Golm (MPIG), a cui sono affiliata e che sono coinvolti in ricerche LIGO-Virgo per OG; 2) il "MPI für Radioastronomie" di Bonn (MPIR), che comprende esperti impegnati in progetti PTA; 3) gli atenei italiani da me designati, presso i quali sono attivi fisici esperti in tecniche di "timing" ed osservazioni astronomiche nel radio. Naturalmente continuerò a mantenere l'affiliazione a LVC e agli istituti MPIG, consentendo così all'ateneo italiano ospitante di accedere a dati e software che sarebbero altrimenti inaccessibili.

Ho iniziato a lavorare nel campo delle OG durante il mio dottorato di ricerca in Italia, quando ho progettato una nuova configurazione di rivelatore acustico a larga banda per OG [4-7]. In quegli anni ho anche acquisito le competenze necessarie per iniziare a lavorare come analista-dati di OG presso i MPIG. Qui ho notevolmente arricchito le mie competenze e dedicato il mio tempo alla rivelazione di segnali continui di OG (SC), che si aspetta siano emessi da NS a simmetria non assiale e rapidamente rotanti. Tali sorgenti rappresentano gli obiettivi standard per le attuali reti di rivelatori LIGO-Virgo.

II. PANORAMICA DEL PROGETTO – Metodologia di ricerca

La strategia utilizzata per estrarre i deboli SC dai dati rumorosi dei rivelatori è stata derivata in [8] e rappresenta il risultato di un'analisi di "matched filtering" coerente (MF). La ben nota tecnica di MF consiste nel correlare i dati con un "template" che descrive l'ampiezza e l'evoluzione della fase del segnale al passare del tempo. Il metodo MF permette di massimizzare il rapporto segnale rumore (RSR) sui parametri associati all'ampiezza, ma richiede di assegnare dei valori ai parametri associati alla fase. Pertanto, una ricerca di SC consiste nell'utilizzare il metodo MF su un insieme di "template", i cui parametri associati alla fase devono essere scelti per mappare una certa regione di interesse. Per una ricerca di sorgenti non note di SC, questa regione consiste nell'intero cielo, in un ampio intervallo di frequenze e di valori delle derivate temporali della frequenza (note come "spindown") quanto più grandi possibili.

Purtroppo, il numero di "template" ai quali applicare il MF cresce al crescere della durata temporale dei dati da analizzare. Quindi, il MF diventa troppo oneroso dal punto di vista computazionale per analizzare lunghe serie di dati e ampie regioni dello spazio dei parametri. Pertanto, per ridurre i tempi di calcolo è necessario ricorrere a metodi più avanzati, come le cosiddette tecniche gerarchiche, in cui l'intero insieme di dati è suddiviso in segmenti di dati più brevi, ad ognuno dei quali è applicato il MF. I risultati di ogni segmento sono poi combinati utilizzando metodi semicoerenti, come quello basato sulla trasformata di Hough [9].

Inoltre, poiché lunghi tempi d'integrazione, tipicamente di pochi mesi o anni, sono necessari per accumulare un RSR sufficiente per essere rivelato, un potente ed efficace metodo che permette di utilizzare il maggior tempo d'integrazione possibile, migliorando quindi ulteriormente la sensibilità della ricerca, è rappresentato dall'impiego del progetto di calcolo distribuito volontario Einstein@Home (E@H).

Fino ad oggi non è stata ancora annunciata alcuna rivelazione diretta di OG, ma siamo stati in grado di raggiungere risultati di grande interesse, come quelli recentemente ottenuti effettuando ricerche di SC da pulsar isolate (cioè non facenti parte di sistemi binari) per mezzo di E@H [10]. Ho condotto personalmente tali ricerche e il metodo innovativo di cui mi sono avvalsa per analizzare l'intero periodo di due anni associato al quinto "run" scientifico di LIGO è proprio una tecnica semicoerente basata sulla trasformata di Hough, che combina l'informazione proveniente da ricerche coerenti su tempi-scala dell'ordine di un giorno. Tali ricerche miravano

a rivelare OG scandagliando l'intero cielo negli intervalli di frequenze [50, 1190] Hz e di "spindown" [-2,0.11] nHz/s. In seguito ad un accurato "post-processing", non è stato identificato alcun SC, ma sono stati posti interessanti limiti superiori sull'intensità del segnale di OG. Ad esempio, intorno a 150 Hz (la regione di frequenze in cui LIGO è maggiormente sensibile), è stato possibile escludere la presenza di segnali con ampiezza maggiore di $7.6E-25$ con una confidenza del 90%. Come descritto nella recente pubblicazione scientifica [10], di cui sono stata l'autore principale ("corresponding author"), questi limiti superiori rappresentano i migliori risultati finora raggiunti da una ricerca di SC da pulsar isolate sull'intero cielo e in un ampio intervallo di frequenze.

Per effettuare una rivelazione diretta di OG risulta cruciale utilizzare contemporaneamente metodi complementari, come tecniche di analisi dati da rivelatori LIGO-Virgo e tecniche di "timing", tipiche dei progetti PTA. Infatti, gli approcci LIGO-Virgo e PTA sono sensibili a fenomeni molto diversi. I primi sono sensibili nell'intervallo di frequenze compreso tra 10 Hz e 5 kHz, quindi alla coalescenza di NS binarie e BH di massa stellare. I PTA cercano invece di rivelare un segnale di fondo caratterizzato da più basse frequenze ($1E-9$ – $1E-7$) Hz, ma più intenso e derivante da violente fusioni di BH massicci al centro di galassie lontane.

L'idea fondamentale dei PTA è di monitorare alcune "millisecond pulsars" (MSP) per un certo numero di anni. Le MSP sono pulsar con un periodo di rotazione compreso nell'intervallo (1-10) ms. Esse sono caratterizzate da un'elevata stabilità rotazionale, debole campo magnetico e basso tasso di "spindown", che le rende più adatte delle normali pulsar per precisi esperimenti di "timing". In generale, i TA ad un certo osservatorio terrestre si possono misurare con precisione e quindi confrontare con quelli predetti da un modello di "timing" che descrive principalmente l'evoluzione rotazionale della pulsar, la sua orbita binaria ed il mezzo interstellare interposto. Ad ogni modo, in alcuni casi, i TA non sono esattamente uguali a quelli predetti: si utilizza il termine "timing residuals" (TR) per denotare le differenze tra i TA osservati e quelli predetti dal modello. Proprio in questi TR è racchiusa tutta l'informazione non propriamente descritta nel modello di "timing", come errori di calibrazione, instabilità strumentali e/o intrinseche della pulsar, OG ecc..

III. FASI DEL PROGETTO DI RICERCA E RISULTATI ATTESI

Il progetto qui presentato consiste principalmente in due approcci complementari, aventi il fine comune di rivelare OG e illustrati qui di seguito.

Più di metà delle radio pulsar note con frequenze rotazionali tali da emettere plausibilmente OG nella banda di frequenza sensibile dei rivelatori LIGO si trovano in sistemi binari. Pertanto è utile sviluppare tecniche di rivelazione di SC da sistemi binari. Il problema principale consiste però nel trovare metodologie in grado di ridurre il numero delle dimensioni dello spazio dei parametri da investigare, che risulta incrementata per via dei parametri orbitali ignoti.

Pertanto, in una prima fase (un anno), assieme ai colleghi del MPIG e dell'università italiana ospitante, intendo sviluppare algoritmi efficienti dal punto di vista computazionale, mirati a identificare SC da pulsar in sistemi binari, con lo scopo di effettuare poi ricerche per tali segnali esplorando tutto il cielo per mezzo di E@H.

In una seconda fase (due anni) concentrerò i miei sforzi nelle direzioni che ora vado a delineare.

I dati prodotti dai rivelatori LIGO-Virgo sono notoriamente contaminati da brevi eventi ad alta frequenza, ad esempio dovuti a disturbi spuri simili a funzioni delta. Essi possono influenzare il livello del rumore a banda larga dei rivelatori e dunque produrre una perdita di efficienza nella rivelazione di SC. Eventi di rumore di questo tipo possono essere identificati e rimossi dai dati direttamente nel dominio temporale [11], prima di eseguire una qualunque analisi. In passato ho già fornito il mio contributo in questa direzione [12], ma nel corso di questo progetto intendo indagare meglio tale aspetto e sviluppare una più efficace tecnica di ripulitura, che applicherò poi ai nuovi dati LIGO-Virgo. Mi aspetto di identificare ed eliminare efficientemente molti di tali eventi, contribuendo così a migliorare la sensibilità delle ricerche di SC.

Un altro punto fondamentale è legato all'enorme quantità di potenziali candidati di SC (dell'ordine di $1E11$) prodotti da ricerche semicoerenti compiute su tutto il cielo e considerando tempi-scala osservativi di anni. A causa di questo grande numero, diventa necessario utilizzare

metodi in grado di sfoltire quanto più possibile l'intero insieme di candidati, riducendolo a un sottoinsieme di elementi significativi che richiederanno ulteriore analisi e approfondimento. Intendo pertanto sviluppare nuove tecniche in grado di rigettare con efficienza falsi candidati in ricerche di SC ed esporre le metodologie impiegate e i relativi risultati in interessanti pubblicazioni scientifiche.

Inoltre, nell'ambito della seconda fase, aspiro anche a contribuire, insieme ai colleghi dei MPIG e dell'università italiana ospitante, agli sforzi dell'EPTA, mirati a monitorare circa 20 MSPs [13]. Contestualmente all'inizio di questo progetto, invieremo una proposta all'EPTA, sottolineando il nostro interesse ad essere coinvolti in tale campagna e offrendo il nostro apporto per l'analisi dei dati sulle pulsar. In quest'ottica, il contributo del gruppo dell'ateneo italiano ospitante sarà importante, soprattutto per la riduzione e l'analisi dei dati osservativi, così come per l'apporto alle campagne osservative. Tutto ciò, inoltre, trarrà giovamento dal coinvolgimento di competenti e qualificati analisti-dati dei MPIG. La funzione di intermediari verrà svolta da colleghi rinomati ed esperti di PT presso il MPIR. In tale contesto, io avrò anche il ruolo di facilitare la cooperazione e lo scambio di informazioni tra i vari istituti, favorendone una viva interazione.

Durante questo periodo ci aspettiamo di contribuire fortemente al miglioramento di algoritmi per l'elaborazione del segnale e la rivelazione delle OG utilizzati per gli esperimenti di PT.

Tutti i risultati raggiunti nelle varie fasi del presente progetto saranno pubblicati su riviste scientifiche di rilievo.

IV. SCELTA DELL'UNIVERSITA'

Vorrei mettere in luce il mio interesse nel tornare in Italia, in particolare nell'ambiente in cui ho costruito le mie basi scientifiche. Esso rappresenta una realtà di ricerca molto produttiva, che annovera eccellenti scienziati, cosa valida anche per gli altri due atenei. Queste università sono realtà che possono contribuire attivamente alla realizzazione delle finalità scientifiche descritte nel presente progetto. Inoltre, è bene rimarcare che la realizzazione di tale progetto rappresenterebbe un beneficio anche per la comunità scientifica nazionale. Infatti, questa avrebbe la possibilità di essere parte attiva in una delle più grandi sfide della Fisica e dell'Astrofisica contemporanee. In particolare, l'università italiana ospitante avrebbe un'opportunità di ulteriore crescita, grazie alla mia affiliazione ai prestigiosi MPIG. Ciò avrebbe un notevole impatto scientifico, specialmente per via della costante possibilità di interagire facilmente con scienziati di fama mondiale e di avere accesso a software che altrimenti sarebbero fuori portata.

Questo è il momento giusto per essere coinvolti nello stimolante programma di ricerca per la rivelazione di OG, che non solo validerà la TRGE, le cui applicazioni nella vita quotidiana sono molteplici (basti pensare al contributo da parte di tale teoria alla messa a punto delle reti satellitari GPS), ma soprattutto aprirà una finestra del tutto nuova sull'Universo. A quel punto, non sarebbe sorprendente scoprire oggetti inattesi, poiché esploreremmo uno spazio di parametri a cui non abbiamo mai avuto accesso finora.

V. BIBLIOGRAFIA

- [1] *Astrophys. J.* 195, L51 (1975).
- [2] *Annalen der Physik* 49, 769 (1916).
- [3] arxiv.org/abs/1403.3985.
- [4] Bonaldi et al., *Phys. Rev. D* 74, 022003 (2006).
- [5] Leaci P. et al., *Phys. Rev. A* 76, 062101 (2007).
- [6] Leaci P. et al., *Phys. Rev. D* 77, 062001 (2008).
- [7] Leaci P. et al., *Class. Quant. Grav.* 25, 195018 (2008).
- [8] *Phys. Rev. D* 58, 063001 (1998).
- [9] *Phys. Rev. D* 70, 082001 (2004).
- [10] LVC, Leaci P. et al., *Phys. Rev. D* 87, 042001 (2013); arxiv.org/abs/1207.7176.
- [11] *Class. Quant. Grav.* 22, S1197 (2005).
- [12] Leaci P. et al., *J. Phys.: Conf. Ser.* 228, 012006 (2010).
- [13] *Bull. Am. Astron. Soc.*, 43, 124.04 (2011).

Inglese

I. INTRODUCTION - Scientific context

In 1974 Hulse and Taylor discovered the first radio pulsar in a binary system [1]. They found that the pulse times-of-arrival (TOAs) of a particular object could be understood as a combination of an orbital motion, producing a Doppler signature, and a pulsar signal. This model revealed very successful in explaining the observed decay of the orbital period in a very good agreement with the expectations of the Einstein's General Relativity Theory (EGRT) for the emission of gravitational waves (GWs) [2]. These are ripples in space-time propagating at light speed and produced by non-axially symmetric mass accelerations.

Pulsars are basically fast-rotating neutron stars (NSs) that send, with clockwork regularity, an electromagnetic pulse towards the Earth every revolution and just these pulses can be carefully monitored by means of a technique known as "pulsar timing" (PT). The discovery by Hulse and Taylor relies on PT and represents a very strong, but indirect, proof of the existence of GWs.

Although it needs further confirmation, another indirect evidence of the existence of primordial GWs, generated a few moments after the Big Bang, has been recently obtained with the data collected by an instrument aimed to investigate the polarization of the cosmic background radiation [3].

The GWs are able to cross undisturbed deep layers of matter. Hence, finding them means also to look back in time and know the details of the earliest moments of the Universe's life.

Furthermore, a direct detection of these waves would not only provide a check on EGRT, but would also help us to understand the dynamics of large-scale events in the Universe, like the death of massive stars, the birth and the collisions of Black Holes (BHs).

Several different and complementary approaches to detect GWs are currently being investigated, including ground-based (and space-based) detectors, as well as PT efforts.

Nowadays laser interferometry is the basis of the most sensitive GW detectors, such as the Italian-French Virgo detector and the American LIGO (Laser Interferometer Gravitational wave Observatory) detectors. After 2015 such interferometers are expected to further improve their sensitivity, with a consequent increase in the observable volume of space. At their target sensitivity, several GW events per year should be directly detected, opening thus the GW astronomy era.

On the other hand, several scientists have come up with timing strategies to detect GWs by actively observing astrophysical sources such as pulsars. These timing strategies are the core of large international collaborations, referred to as PT Array (PTA) projects. Currently, there are three established PTA projects observing radio emission pulses from these sources, including the European PTA (EPTA), which consists of a collaboration of five European radio telescopes.

The detection of GWs can become a concrete action thanks both to the efforts of km-scale laser interferometers, such as LIGO and Virgo, and PT techniques.

I am a member of the LIGO and Virgo Scientific Collaboration (LVC) and, with this project, I expect to engage in a collaborative research program that involves several institutions: 1) both the renowned "Max Planck Institut für Gravitationsphysik" in Hannover and Golm (MPIG), which I have an affiliation with and are strictly involved in LIGO-Virgo GW searches; 2) the "MPI für Radioastronomie" in Bonn (MPIR), which include experts involved in PTA projects; 3) the Italian universities that I chose, where there are physicists expert in timing techniques and radio astronomical observations. Of course, I will keep maintaining the LVC membership and the affiliation with both the MPIG, in this way also allowing the hosting Italian university to have constant access to data and software that would be otherwise inaccessible.

I started working in the GW field during my PhD years in Italy, when I designed a new configuration of an acoustic wideband GW detector [4-7]. During these years I gained enough skills to undertake the data analysis route and start working at the MPIG. Here I have hugely enriched my skills and devoted my time to search for continuous GW signals (CWs), which are expected to be emitted by rapidly rotating non-axially symmetric NSs. These sources are among the standard targets for the current networks of LIGO-Virgo detectors.

II. PROJECT OVERVIEW – Research methods

The strategy used to extract the faint CW signals from the interferometer noisy data was derived in [8] and represents the result of a coherent matched filtering analysis. The well-known technique of matched filtering consists of correlating the data against a template which models the signals' amplitude and phase evolution over time. Matched filtering maximizes the signal-to-noise ratio (SNR) over the amplitude parameters, but requires values to be chosen for the phase parameters. A search for CWs therefore consists of performing matched filtering against a bank of templates, whose phase parameters are chosen to cover a certain parameter space of interest. For a search for unknown CW sources this consists of the whole sky, a broad range of frequencies, and values of frequency time-derivatives (also called spindowns) as large as possible. Unfortunately, the number of templates, which must be matched filtered, increases rapidly with the length of the data being analyzed. Hence, matched filtering quickly becomes too computationally expensive for searching long data sets and large parameter spaces. The solution is to resort to a hierarchical pipeline, where typically the data are broken into short segments, each of which is matched filtered separately. The results from each segment are then combined using semi-coherent analysis methods, which resemble matched filtering but do not require full amplitude and phase consistency of the signal template between data segments. The number of templates, and hence the computational cost, of semi-coherent methods scale with the time-span of each segment, making them computationally cheaper than a fully-coherent search. This in turn permits a semi-coherent search to use more data, improving its sensitivity, while remaining computationally tractable.

Moreover, since long integration times, typically of the order of a few months or years are necessary to accumulate a SNR sufficient for detection, a powerful and effective method that allows us to use the longest possible coherent integration time, and thus improve even more the search sensitivity, is represented by distributing the computation through the well-known volunteer computing project Einstein@Home (E@H).

To date no direct GW detection can be claimed yet. However, we were able to derive relevant upper limits on GW signal strength and to reach important results (please refer to the attached list of my scientific publications for a more detailed view of these published results). In this regard, it is worth mentioning the outcomes recently obtained by carrying out all-sky searches for CWs from isolated pulsars (i.e. pulsars which are not in binary systems) through E@H. I have personally led these searches, and the novel method I used to analyze the full two years period of the LIGO's fifth science run is based on the Hough transform [9], which is a semi-coherent technique that combines the information from coherent searches on timescales of the order of one day. These all-sky searches aimed at the detection of GWs in the frequency range [50, 1190] Hz and with spindown range of [-2, 0.11] nHz/s. After performing an accurate post-processing, no GW signals were found, but interesting upper limits were placed on the intrinsic GW strain amplitude. For example, around 150 Hz (the frequency of greatest LIGO sensitivity), we could exclude the presence of signals with amplitude greater than 7.6×10^{-25} at a 90% confidence level. As described in the recent publication [10], of which I was the leading corresponding author, these searches represent the most sensitive wide-frequency-range, all-sky searches for CW signals performed to date.

In order to aim at a direct GW detection, it becomes crucial to use at the same time complementary methods, such as both LIGO-Virgo data analysis strategies and timing techniques typical of PTA projects. Indeed, these approaches are sensitive to extremely different phenomena. LIGO-Virgo are designed to be sensitive in the frequency range between 10 Hz and 5 kHz, revealing then the mergers of NS binaries and stellar-mass BHs. The PTAs try to detect instead the lower frequency, i.e. (10^{-9} – 10^{-7}) Hz, but stronger background signal that comes from violent mergers of supermassive BHs at the centres of distant galaxies.

The basic idea of PTAs is to time a set of millisecond pulsars (MSPs) over a certain number of years. MSPs are pulsars with a rotational period in the range of about (1-10) ms. They have very high rotational stability, low magnetic field and low spindown rate, which makes MSPs more suitable for precision timing experiments rather than normal pulsars. In general, the TOAs at a certain observatory on Earth can be precisely measured and then compared to those predicted by a timing model that describes the spin behaviour of the pulsar, its binary orbit, the

interstellar medium and the solar system ephemerides. However, in some cases, the pulse TOAs are not exactly as predicted: the deviations of the actual observed TOAs from the model-predicted TOAs are referred to as timing residuals (TRs). It is in these TRs that is encoded all the information not properly described in the timing model, such as calibration errors, instrumental instabilities, instabilities intrinsic to the pulsar, GWs, etc..

III. RESEARCH PROJECT STAGES AND EXPECTED RESULTS

The research project presented here consists mainly of two complementary approaches, which have the common aim to detect GWs and are described in the following.

More than half of the observed radio pulsars with rotation rates that could plausibly emit GWs in the most sensitive band of the LIGO detectors are located in binary systems. It is thus worthwhile to develop all-sky binary search techniques. However, the main problem is to find methods able to reduce the dimensionality of the parameter space to search, which is increased by the additional unknown orbital parameters. Hence, in a first stage (one year), together with colleagues at both the MPIG and the hosting Italian university, I intend to develop computationally efficient algorithms, able to identify CWs from binary pulsars, with the ambition then to carry out all-sky searches for continuous GWs from unknown sources in binary systems through E@H.

In a second stage (two years) I will focus my efforts towards the directions outlined below.

It is well-known that data from the LIGO and Virgo detectors are contaminated by high frequency short events, due for instance to delta-like spurious disturbances. They can affect the detector broadband noise level and thus produce a loss in the efficiency of detection of CWs. This type of disturbances can be identified and removed directly from data in the time domain [11], before performing any analysis. I have already contributed in this direction [12], but during this research project I plan to better investigate such topic by implementing a more efficient cleaning technique, which I will then use to clean new upcoming LIGO-Virgo data sets. I expect to identify and profitably filter out many of these noise events, contributing thus to improve the sensitivity of CW searches.

Another crucial point is related to the enormous amount of putative CW candidates (of the order of 10^{11}) produced by semi-coherent all-sky CW searches over year-long observation times. Due to this huge number, it becomes necessary to use methods able to streamline the whole CW candidate set as much as possible, lightening it to a subset of most significant candidates that need further inspection. Hence, I plan to develop new methods able to reject successfully false candidate events in CW searches and to present the consequent results in interesting scientific publications.

Furthermore, as part of the second stage, together with colleagues at both the MPIG and the hosting Italian university, I also aspire to contribute to the efforts of the EPTA, focused to monitor about 20 MSPs [13]. In conjunction with the beginning of such research project we will submit a proposal to the EPTA collaboration, pointing out our interest to be involved in their campaign and offering them our support to analyze their pulsar data sets. In this respect, the contribution of the group of the hosting Italian university will be important, with particular emphasis in the reduction and analysis of the observational data, as well as in supporting the observational campaigns. All of this will also benefit of the involvement of proficient and qualified data analysts at the MPIG. The go-between is going to be represented by renowned colleagues, PT experts at MPIR. In such a context, I will also have the role to facilitate the cooperation and information exchange among the various institutions, helping them to keenly interact.

During this period we expect to highly contribute on improving signal processing and GW detection algorithms used for PT experiments.

As already anticipated, all the results obtained in the various stages of the presented project will be published in international scientific journals.

IV. CHOICE OF THE UNIVERSITY

I would like to shed light on the reasons that brought me to be willing to go back to Italy, mainly to the environment where I built my scientific bases. It represents a very productive research

place, including valuable experts and excellent scientists, as it is also valid for the other two universities. These places are all realities that can actively contribute to the accomplishment of the scientific goals outlined in the present research project. Moreover, I would like to stress that my choice to work in Italy and realize this research project would represent a benefit also for the whole national scientific community, and in particular for the hosting Italian university. Indeed, this would have the possibility to take part in one of the greatest challenges of contemporary Physics and Astrophysics. It would have a great opportunity of further growth, thanks to my affiliation with both the prestigious MPIG. This would have a remarkable scientific impact and outstanding implications, especially due to the enduring possibility to get many benefits from promptly interacting with world-renowned scientists and have access to data and software that would be otherwise out of the way.

This is the right time to be strictly involved in one of the most exciting astrophysical research program, i.e. the GW detection. The detection of such waves will help us not only to validate the EGRT, whose applications in the daily life are numerous (just thinking to its contribution to the development of the GPS satellite networks), but it will mainly open a completely new window on the Universe. At that point, it would not be surprising to discover unexpected objects, as we will be exploring a parameter space that we have never had access to.

V. REFERENCES

- [1] *Astrophys. J.* 195, L51 (1975).
- [2] *Annalen der Physik* 49, 769 (1916).
- [3] arxiv.org/abs/1403.3985.
- [4] *Phys. Rev. D* 74, 022003 (2006).
- [5] Leaci P. and Ortolan A., *Phys. Rev. A* 76, 062101 (2007).
- [6] Leaci P. et al., *Phys. Rev. D* 77, 062001 (2008).
- [7] Leaci P. et al., *Class. Quantum Grav.* 25, 195018 (2008).
- [8] *Phys. Rev. D* 58, 063001 (1998).
- [9] *Phys. Rev. D* 70, 082001 (2004).
- [10] LVC, Leaci P. et al. (LVC), *Phys. Rev. D* 87, 042001 (2013); arxiv.org/abs/1207.7176.
- [11] *Class. Quantum Grav.* 22, S1197 (2005).
- [12] Leaci P. et al., *J. Phys.: Conf. Ser.* 228, 012006 (2010).
- [13] *Bull. Am. Astron. Soc.*, 43, 124.04 (2011).

COSTO COMPLESSIVO DEL PROGRAMMA

Voce di spesa	Spesa (€)	Descrizione dettagliata (in italiano) (max 5 righe)	Descrizione dettagliata (in inglese) (max 5 righe)
Materiale inventariabile	3.500,00	3000 euro per computer e attrezzatura informatica; 500 euro per cancelleria	3000 euros for laptop and computing equipment; 500 euros for stationery
Pubblicazioni	1.500,00	1500 euro per articoli da pubblicare su riviste a pagamento	1500 euros for publications in journals that require a fee
Missioni	15.000,00	2000 euro per anno per inviti internazionali (totale 6000 euro in tre anni);	2000 euros per year for international invitations (total 6000 euros for three

		<i>3000 euro per anno per conferenze ed incontri di collaborazione (totale 9000 euro in tre anni)</i>	<i>years); 3000 euros per year for conferences and collaboration meetings (total 9000 euros for three years)</i>
Altro	<i>5.000,00</i>	<i>Organizzazione di un workshop (catering, invito speakers principali)</i>	<i>Organization of a workshop (catering, invitation of main speakers)</i>
	<i>25.000,00</i>		

LETTERE DI PRESENTAZIONE

n°	Nome	Cognome	Qualifica	E-mail	Ente
1.	KEITH	RILES	Full Professor	kriles@umich.edu	University of Michigan (USA)
2.	ANDRZEJ	KROLAK	Full Professor	A.Krolak@impan.pl	Institute of Mathematics-Polish Academy of Sciences

La domanda è stata presentata in data *19/04/2014* alle ore *09:54*

ALLEGATI

Autocertificazione di stabile e continuativa permanenza all'estero,
con impegno in attività didattiche o di ricerca, da almeno un triennio alla data di scadenza delle domande

[AutocertStabilePermEster.pdf](#)

Pubblicazione realizzata nell'ultimo triennio

[PLeaciCorrespAuthorPRD_PUBLICATION.pdf](#)

					United States of America
2.	BRIAN G.	PETRICH	Assistant Professor of Medicine (Division of Cardiovascular Medicine)	bpetrich@ucsd.edu	University of California, San Diego, United States of America

La domanda è stata presentata in data *13/04/2014* alle ore *16:54*

ALLEGATI

Autocertificazione di stabile e continuativa permanenza all'estero, con impegno in attività didattiche o di ricerca, da almeno un triennio alla data di scadenza delle domande

[Autocertificazione.pdf](#)

Pubblicazione realizzata nell'ultimo triennio

[Blood-2014-Stefanini-blood-2013-12-543363.pdf](#)