

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Università di Bologna
Richiesta di Assegno di Collaborazione alla Ricerca- Nuovo Assegno
Tutor: Prof.ssa Michela Gamberini

Titolo dell'Assegno di Ricerca: “Metodi di indagine computazionale applicata allo studio dei circuiti neuroanatomici parieto-frontali per il controllo del movimento di prensione”

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende co-finanziare il nuovo Assegno di ricerca:
"Performing Actions in a Changing Environment" 2017KZNZLN_001-PRIN2017

Programma di ricerca

Per questo piano viene richiesto n.1 assegno di ricerca di durata 12 mesi.

Basi scientifiche del progetto di ricerca

Il controllo dei movimenti della mano è una capacità essenziale per interagire con l'ambiente e dunque cruciale per l'indipendenza di pazienti che hanno perduto questa possibilità. La ricerca di base in cui si inquadra questo progetto di ricerca ha come scopo a lungo termine di diventare traslazionale, utilizzando i dati ottenuti durante esperimenti su primati non umani utili per scopi riabilitativi grazie all'ausilio di moderne tecnologie. Nell'ambito della salute umana e/o animale, tale progetto può avere numerose possibili ricadute. Il controllo e la coordinazione di movimenti complessi eseguiti con gli arti superiori e con le mani per interagire con l'ambiente circostante, rappresenta un aspetto chiave per la comprensione della funzionalità della corteccia cerebrale, così frequentemente compromessa da condizioni patologiche (malattie neurodegenerative, infarti, traumi). Il circuito parieto-frontale mediale, al centro dell'interesse scientifico di questo progetto, risulta essere di rilevante interesse per lo studio del controllo/pianificazione degli atti motori in tutti i primati (Caminiti et al., 2015; Fattori et al., 2017; Takahashi et al., 2017) in quanto coinvolge sul fronte parietale aree corticali localizzate fra le aree di Brodmann 18, puramente visiva, 19, associativa visiva, e 5-7 associative somatiche; sul versante frontale comprende l'area 6 di Brodmann, successivamente suddivisa in aree F2 e F7 (Matelli et al., 1991). La definizione delle aree corticali che sono coinvolte nella codifica di queste azioni complesse non è però tuttora completamente nota ed in particolare non è noto come le diverse regioni parietali mediali interagiscano con le corrispondenti regioni frontali per orchestrare gli atti di prensione. La conoscenza quindi degli specifici circuiti nervosi che connettono le diverse parti del cervello implicate in questo controllo sono di estremo interesse anche per la salute dell'uomo. A partire dall'acquisizione di dati neuroanatomici derivanti da iniezioni di traccianti neuronali in primati non umani e di preparati istologici sia da primati non-umani che dall'uomo verrà condotta una analisi statistica-computazionale al fine di individuare i pattern anatomici caratteristici delle regioni di interesse in particolare localizzate nella corteccia parietale posteriore e premotoria. Le aree corticali individuate e i circuiti di connessione che le collegano potranno essere utilizzati come possibile output del progetto per tracciare i circuiti che descrivono il funzionamento delle interfacce cervello macchina (BMI) (per esempio Hochberg et al., 2006, 2012; Aflalo et al., 2015). Infatti, per affinare il loro controllo in modo che le protesi possano eseguire movimenti analoghi a quelli umani è necessario fare sì che la BMI riceva ed elabori correttamente le informazioni che il cervello

normalmente usa per guidare un movimento: il circuito parieto-frontale descrive proprio il collegamento fra aree parietali che elaborano le informazioni sensoriali (visive e propriocettive) e quelle frontali che usano queste informazioni sensoriali per produrre comandi motori. Nell'ambito di questo progetto di ricerca, l'Assegnista dovrà puntare a capire come utilizzare questi informazioni neuroanatomiche di connessione, usate dal nostro cervello (Talia et al., 2016), per elaborare codici e simulare, attraverso algoritmi, il controllo motorio, step assolutamente necessario per lo sviluppo di BMI.

Per fare ciò, l'Assegnista sarà coinvolto: i) nell'acquisizione di dati funzionali ed anatomici ottenuti dalla corteccia parietale e frontale di primati non-umani; ii) nell'elaborazione statistica-computazionale dei dati neuroanatomici di connessione; iii) nello studio di algoritmi di decodifica neurale in grado di delineare il circuito necessario allo specifico movimento da effettuare.

Scopo del progetto di ricerca, possibili risultati e metodologie da usare.

L'assegnista dovrà:

- 1) comprendere l'organizzazione del circuito parieto-frontale basandosi sull'analisi dell'input/output dei vari elementi che lo costituiscono e osservare il ruolo di essi durante lo svolgimento di uno specifico compito motorio;
- 2) sviluppare, sulla base della conoscenza anatomica e funzionale, ottenuta nel punto 1), modelli computazionali del circuito parieto-frontale, sfruttando la tecnologia delle neural network. In questo modo sarà possibile simulare il circuito parieto-frontale e testare le ipotesi costruite. Tale modello permetterà di prevedere possibili aggiustamenti dinamici del movimento richiesti durante l'esecuzione motoria (per esempio la capacità di aggirare un ostacolo);
- 3) combinare i dati neurali e la loro locazione anatomica con tecniche di machine learning, come l'Hidden Markov Model, per studiare a livello funzionale i vari strati della corteccia parietale e frontale durante un compito di raggiungimento. In questo modo sarà possibile capire quale livello corticale è una buona fonte di informazioni per una BMI;
- 4) sviluppare tecniche di segmentazione automatica della corteccia sulla base dei pattern citoarchitettonici.

L'assegnista apprenderà tecniche di analisi di segnali neurali, comportamentali e neuroanatomici e tecniche neuroinformatiche di analisi/archiviazione/condivisione dei dati. Il progetto parte dalle neuroscienze e dalla ricerca di base ma tiene bene presente anche competenze e applicazioni possibili in medicina e ingegneria biomedica, per mostrare quindi un'importante ricaduta sociale per la salute dell'uomo.

Il lavoro da eseguire nel presente progetto di ricerca prevederà l'utilizzo di dati biologici provenienti da esperimenti su scimmie del genere *Macaca fascicularis*, sveglie e parzialmente libere di muoversi. Tutti i protocolli sperimentali saranno eseguiti in conformità alle leggi italiane e dell'Unione Europea sulla protezione degli animali utilizzati a scopi sperimentali (legge italiana D. Lgs. N. 26 del 2014, e con la direttiva europea del 22 settembre 2010, 2010/63/EU).

Dopo le sessioni sperimentali comprensive anche delle sedute specifiche per l'iniezione di traccianti neuronali, si procederà all'analisi qualitativa e quantitativa dei dati ottenuti (elettrofisiologici e neuroanatomici). Verranno utilizzati algoritmi scritti appositamente in linguaggio Matlab™ che consentiranno anche opportuni confronti statistici.

Riferimenti bibliografici

- Aflalo T, Kellis S, Klaes C, Lee B, Shi Y, Pejsa K, Shanfield K, Hayes-Jackson S, Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, Patil PG, Henriquez CS, Nicolelis MA (2003) Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol* 1:E42.
- Caminiti R, Innocenti GM, Battaglia-Mayer A (2015) Organization and evolution of parieto-frontal processing streams in macaque monkeys and humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 73–96.
- Fattori P, Breveglieri R, Bosco A, Gamberini M, Galletti C (2017) Vision for Prehension in the Medial Parietal Cortex. *Cereb. Cortex* 27, 1149–1163.
- Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP (2006) Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442: 164-171.
- Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, Simeral JD, Vogel J, Haddadin S, Liu J, Cash SS, van der Smagt P, Donoghue JP (2012) Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* 485:372-375.
- Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G (1991) Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311, 445–462. doi:10.1002/cne.903110402
- Takahashi K, Best MD, Huh N, Brown KA, Tobaa AA, Hatsopoulos NG (2017) Encoding of both reaching and grasping kinematics in dorsal and ventral premotor cortices. *J. Neurosci.* 37, 1733–1746.
- Talia N, Lerner, Li Ye, and Karl Deisseroth (2016) Communication in Neural Circuits: Tools, Opportunities, and Challenges. *Cell.* 2016 Mar 10; 164(6): 1136–1150.

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Università di Bologna
Richiesta di Assegno di Collaborazione alla Ricerca- Nuovo Assegno
Tutor: Prof.ssa Michela Gamberini

Titolo dell'Assegno di Ricerca: “Metodi di indagine computazionale applicata allo studio dei circuiti neuroanatomici parieto-frontali per il controllo del movimento di prensione”

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende co-finanziare il nuovo Assegno di ricerca:
"Performing Actions in a Changing Environment" 2017KZNZLN_001-PRIN2017

Programma di formazione dell'Assegnista

Al suindicato progetto di ricerca è collegato il seguente piano di formazione scientifica, con il quale si intende fornire al precettore dell'Assegno di Ricerca gli strumenti teorici e pratici volti a conseguire gli obiettivi previsti dal progetto di ricerca, ed i livelli di preparazione professionale che, per qualità e specificità, sono necessari per intraprendere ricerche sperimentali in campo neurofisiologico.

Il precettore dell'Assegno di Ricerca si inserirà nel gruppo di ricerca diretto dalla Prof.ssa Michela Gamberini. Ella/egli dovrà imparare l'uso di diverse metodologie sperimentali, tra cui:

- tecniche di acquisizione e trattamento di dati neuroanatomici a partire dall'osservazione di vetrini istologici al microscopio o di scansione degli stessi ad alta risoluzione;
- uso di programmi di elaborazione di dati neuroanatomici;
- utilizzo degli ambienti LabVIEW e Matlab e programmi di ricostruzione bi- e tri-dimensionale;
- implementazione e uso di algoritmi di decoding e di confronto statistico;
- utilizzo di tecniche di machine learning e nozioni di biomeccanica per lo sviluppo e simulazioni di modelli che descrivono il movimento naturale degli arti grazie all'applicazione dei circuiti neuroanatomici individuati.

Fanno inoltre parte del piano di formazione:

- la frequenza a corsi di aggiornamento o di perfezionamento ove il progetto di ricerca lo rendesse necessario o ciò potrebbe rivelarsi utile alla formazione del ricercatore
- la frequenza a seminari concernenti le tematiche oggetto di indagine, tenuti sia da studiosi del Dipartimento presso cui la formazione scientifica si svolgerà, che da studiosi provenienti da altre sedi, nazionali ed internazionali, con le quali sono intrattenuti rapporti di collaborazione:
 - Department of Physiology, Monash University, Melbourne, Australia (Prof. M. Rosa, Dr. A. Morris)
 - Zeiss Vision Science Lab, Tuebingen, Germania (Proffs. S. Wahl e K. Rifai)
 - Middlesex University, Londra (Dr Eris Chinellato, Progetto EU FP7-ICT 217077-EYESHOTS e Prof. Richard Bayford Prof. of Biophysics and Engineering)
 - Psychological Inst. II, Westf. Wilhelms-University, Münster, Germany (Prof. M. Lappe)

- Department of Bioengineering, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA (Dr. A. Batista)
 - School of Biological and Health Systems Engineering, Arizona State University, Tempe, USA (Prof. M. Santello)
 - Laboratory of Neuro- and Psychophysiology, Katholieke Universiteit Leuven (Prof. W. Vanduffel)
 - Fundacion Tecnalia Research & Innovation, Donostia-San Sebastian, Spagna (Prof. A. Ramos-Murguialday)
 - Consiglio Nazionale delle ricerche, Padova, Italy (Dr. I. P. Stoianov)
 - IRCCS Neuroscienze, Bologna, Italy (Prof. R. Piperno)
 - Stam SRL, Genova, Italy (Prof. R. Landò)
 - EMS medical, Bologna (Sig. P. Tapieri)
 - Center of visual sciences, Rochester University (Prof. M. Rucci)
- La partecipazione a congressi scientifici pertinenti, con presentazione dei dati sperimentali raccolti e della analisi ottenute.
 - La partecipazione ad eventi divulgativi in cui si presenteranno i risultati del presente progetto.
 - Il coinvolgimento in proposte progettuali europee (H2020, HEurope) che scaturiranno dalla ricerca proposta e che coinvolgeranno l'assegnista.
 - La redazione di articoli scientifici prodotti a partire dai risultati del presente progetto.

Se necessario, al precettore dell'Assegno di Ricerca può essere richiesto uno stage all'estero, presso laboratori delle Università sopra menzionate, ove la sua formazione professionale possa essere completata nella direzione indicata nel progetto di ricerca.