

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

**Titolo dell'Assegno di Ricerca: “Ruolo del circuito fronto-parietale mediale nel cervello dei primati non umani: un approccio sperimentale e computazionale”**

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende co-finanziare il nuovo Assegno di ricerca: MNESYS (PE0000006) – A Multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease (DN. 1553 11.10.2022)

### **Programma di ricerca**

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

#### Basi scientifiche del progetto di ricerca

Le azioni finalizzate a raggiungere e manipolare gli oggetti che ci circondano permettono ai primati e quindi anche all'uomo di esplorare ed interagire col mondo circostante. La conoscenza del ruolo funzionale delle aree del cervello che sono implicate in questi processi sono di estremo interesse anche per la salute dell'uomo. Infatti lesioni specifiche in queste regioni o alle strutture di collegamento fra esse portano a sindromi che limitano fortemente le azioni quotidiane anche quelle più semplici (si veda per esempio l'Atassia ottica) e diventa cruciale la sua potenziale riabilitazione per l'indipendenza di questi pazienti. 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 da traslare per scopi riabilitativi all'uomo grazie all'ausilio di moderne tecnologie. Questa linea di condotta è in sintonia con il progetto di ricerca che intende cofinanziare tale nuovo assegno di ricerca in quanto il progetto MNESYS si pone l'obiettivo di sviluppare nuovi approcci per le neuroscienze sperimentali e cliniche in una prospettiva di medicina di precisione e personalizzata in particolare nell'ambito delle patologie del sistema nervoso e del comportamento. Il gruppo di ricerca in cui si colloca l'assegnista è particolarmente interessato al controllo dei movimenti degli arti come capacità essenziale dei primati per interagire con l'ambiente. 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. I dati raccolti dalle aree corticali che si intendono studiare in questo progetto potranno essere utilizzati come possibili input utili per le 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 acquisire nuove conoscenze sui meccanismi di funzionamento del cervello che sottendono ad abilità uniche dei primati e dell'uomo, in particolare relative al raggiungimento e manipolazione di oggetti e all'esplorazione dello spazio tridimensionale in cui tali oggetti si trovano.

Per fare ciò, l'Assegnista sarà coinvolto: i) nella pianificazione dei siti di registrazione dell'attività neuronale utilizzando immagini di risonanza e TAC; ii) nell'acquisizione di dati funzionali ottenuti dalla corteccia parietale e frontale di primati non-umani; iii) nell'elaborazione statistica-computazionale dei dati raccolti.

In questa ampia tematica, l'idea di fondo del progetto MNESYS prevede l'integrazione di diverse discipline e competenze (mediche, biologiche, tecnologiche e computazionali) con l'obiettivo finale di comprendere a 360 gradi alcuni degli aspetti chiave del funzionamento del sistema nervoso in condizioni fisiologiche e patologiche.

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

L'assegnista dovrà:

- 1) conoscere l'organizzazione del circuito parieto-frontale basandosi sull'analisi dei vari elementi che lo costituiscono e studiare il ruolo di essi durante lo svolgimento di uno specifico compito motorio;
- 2) pianificare, sulla base delle conoscenze ottenute nel punto 1), la simulazione degli impianti microelettronici nella corteccia parietale e frontale utili poi nella realizzazione chirurgica;
- 3) combinare i dati neurali raccolti e la loro localizzazione anatomica con tecniche di machine learning, per interpretare il comportamento naturale degli arti durante i movimenti di raggiungimento e prensione di oggetti. In questo modo sarà possibile capire quale struttura corticale possa essere la fonte ottimale di informazioni per una BMI.

L'assegnista apprenderà tecniche di analisi di segnali neurali e comportamentali 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* (*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).

L'analisi dei dati raccolti durante le sedute sperimentali sarà condotta utilizzando sia softwares commerciali, che programmi elaborati *ad hoc* a seconda delle esigenze sperimentali. 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.

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

**Titolo dell'Assegno di Ricerca: “Ruolo del circuito fronto-parietale mediale nel cervello dei primati non umani: un approccio sperimentale e computazionale”**

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende co-finanziare il nuovo Assegno di ricerca: MNESYS (PE0000006) – A Multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease (DN. 1553 11.10.2022)

### **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 Patrizia Fattori. Ella/egli dovrà imparare l'uso di diverse metodologie sperimentali, tra cui:

- Benessere animale, tecniche di condizionamento operante a rinforzo positivo. Le 3 R.
- tecniche di registrazione dell'attività di singoli neuroni corticali in primati svegli e collaboranti
- uso di programmi di elaborazione di dati elettrofisiologici acquisiti;
- utilizzo degli ambienti LabVIEW e Matlab e programmi di ricostruzione bi- e tri-dimensionale;
- analisi dei dati ricavati da singoli neuroni e da popolazioni neuronali
- interpretazione dei dati raccolti e preparazione di elaborati destinati a pubblicazioni scientifiche su riviste specifiche.

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)
- Middlesex University, Londra (Dr Eris Chinellato 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 Tecnia 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 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.