

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: “Il ruolo dei circuiti corticali parieto-frontali nella coordinazione sensorimotoria tra azioni di prensione e locomozione”

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende 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 di durata 12 mesi.

Basi scientifiche del progetto di ricerca

Interagire con l'ambiente circostante, per portare a compimento uno scopo, richiede una sequenza di processi mentali che, dalla percezione di stimoli sensoriali, producano un movimento coerente e orientato. Tra la percezione sensoriale e la generazione del movimento, il cervello deve considerare in tempo reale lo stato personale (e.g. posizione nello spazio, velocità di movimento), lo stato dell'ambiente circostante e la distribuzione degli elementi che lo popolano. Le varie regioni della corteccia parieto-frontale sono coinvolte nei vari comportamenti etologici dei primati come il raggiungimento e l'afferramento degli oggetti e la locomozione durante l'esplorazione dello spazio tridimensionale. Questi comportamenti prevedono la percezione degli input sensoriali provenienti sia dalle varie parti del corpo sia dall'ambiente per poi trasformare queste informazioni in piani motori per il controllo dei movimenti. In altre parole, durante l'esplorazione di un ambiente, il cervello computa in modo dinamico una serie di variabili sensoriali e motorie che descrivono la relazione del soggetto con il mondo esterno (Marigold and Drew 2017; Lakshminarasimhan et al, 2023). Contemporaneamente o in seguito a questo compito, si svolgono azioni di raggiungimento e prensione di oggetti localizzati nell'ambiente. Questa azione nell'ambito dell'evoluzione rappresenta un tipo di movimento etologicamente correlato (Grillner and El Amnira 2020).

Nel cervello, molti dei processi necessari alla percezione ed all'interazione con l'ambiente avvengono nel circuito parieto-frontale, dove vengono integrati input visivi, propriocettivi e somatosensoriali (Caminiti et al., 2015; Gamberini et al., 2020).

Questo circuito include la corteccia parietale posteriore (PPC), regione che ha catturato interesse perché ospita neuroni che codificano diversi tipi di informazione, come i segnali relativi al movimento del

braccio e alla configurazione della mano durante l'interazione con gli oggetti, i segnali relativi alla posizione degli occhi nello spazio 3D e alla direzione dell'attenzione, nonché i segnali relativi al proprio movimento, integrati con gli input sensoriali necessari per riconoscere la posizione delle diverse parti del corpo nello spazio (Serra et al., 2019; Galletti & Fattori 2018; Fattori et al., 2017; Galletti et al., 2010). In particolare, sono implicate nell'interazione con l'ambiente per raggiungere un bersaglio le aree somatomotorie e visuomotorie del lobo parietale superiore (SPL) che occupa la parte mediale della PCC. Tra queste, l'area PEc (porzione caudale dell'area PE), riceve prevalentemente input somatosensoriali ed è coinvolta nella locomozione e nel controllo dell'interazione mano-piede con gli oggetti dell'ambiente; infine, l'area V6A (collocata posteriormente) risponde principalmente ad input visivi ed è coinvolta nel controllo degli arti superiori (Marigold and Drew, 2017; Gamberini et al., 2020; Hadjidimitrakis et al., 2022). Le aree dell'SPL hanno connessioni anatomiche rilevanti con una parte della corteccia frontale chiamata corteccia premotoria dorsale (Matelli et al. 1991) dove si trovano neuroni implicati nella codifica dei movimenti di raggiungimento e afferramento (Takahashi et al. 2017). Nonostante vi siano aree a cui sono state attribuite le funzioni di orientamento ed interazione con l'ambiente, solo di recente si è iniziato a studiare come gli atti di prensione si coordinano con movimenti delle altre parti del corpo come i piedi come succede spesso negli ambienti naturali (Berger et al. 2020). Ricerche sia sui primati non-umani che sull'uomo hanno stabilito un ruolo importante della corteccia parietale posteriore sulla "egomotion" cioè la percezione che si coglie quando ci si muove nello spazio 3D (Di Marco et al. 2021; Pitzalis et al. 2021). Una strategia efficace per spiegare la questione coinvolge l'utilizzo di tecnologie di realtà virtuale (VR). Analizzando il comportamento di un soggetto in un ambiente virtuale, più o meno immersivo, è possibile distinguere il contributo delle varie componenti sensoriali al processo di navigazione, ed identificare componenti che permettano un'accurata previsione del movimento (Diersch and Wolbers, 2019; Lakshminarasimhan et al., 2020; Noel et al., 2022; Lakshminarasimhan et al., 2023).

A tale scopo, il presente progetto prevede: i) l'acquisizione di dati neurali, comportamentali ed oculari, da animali durante compiti di prensione e compiti che prevedono il movimento degli arti inferiori sia in ambienti fisici sia in realtà virtuale ; ii) l'elaborazione statistica-computazionale dei dati ottenuti; iii) l'applicazione di metodi di riduzione delle dimensionalità e clustering al fine di caratterizzare e simulare l'attività di popolazioni di neuroni durante la navigazione.

I risultati ottenuti dal presente progetto potranno avere un'importante ricaduta sociale data l'utilità in ambito diagnostico e riabilitativo. Un ampio spettro di disturbi si manifesta con deficit dell'orientamento e della navigazione, inclusi ictus cerebrali e demenze caratteristiche del morbo di Alzheimer (Coughlan et al., 2018). La tecnologia VR avrà il potenziale di sondare il grado di deficit del paziente e diagnosticare una determinata patologia prima del suo aggravarsi. Infine la stessa tecnologia potrà essere utilizzata per elaborare e applicare protocolli riabilitativi del paziente affetto da disorientamento (Cogné et al., 2017).

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

L'assegnista dovrà:

- 1) Acquisire dati (neurali, comportamentali ed oculari) nel contesto di vari compiti di prensione e locomozione.
- 2) Applicare tecniche di riduzione dimensionale (dPCA, Kobak et al., 2016; UMAP, McInnes et al., 2020) e algoritmi di clustering (Ester, 1996; Shi and Malik, 2000) per evidenziare similarità tra le proprietà di coding delle aree esaminate in relazione alle variabili considerate.
- 3) Combinare i dati neurali elaborati nei punti precedenti con dati neuroanatomici per identificare a livello topografico i circuiti e sotto-circuiti attivi durante le azioni degli arti superiori e inferiori separati e/o coordinati.

In particolare:

L'assegnista apprenderà tecniche di analisi di segnali neurali, comportamentali e tecniche neuroinformatiche di analisi/archiviazione/condivisione dei dati. Il progetto parte dalle neuroscienze e dalla ricerca di base ma tiene ben presente anche competenze e applicazioni possibili in robotica e medicina, per mostrare quindi un'importante ricaduta sociale per la salute e qualità di vita dell'uomo. Tutti i protocolli sperimentali saranno eseguiti in conformità alle leggi italiane e dell'Unione Europea sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (legge italiana D. Lgs. N. 26 del 4 marzo 2014, e con la direttiva europea del 22 settembre 2010, 2010/63/EU).

L'attività bioelettrica delle cellule verrà captata tramite arrays di elettrodi (per esempio UTAH array, Blackrock microsystems, USA, e arrays FMA, Microprobes, USA), che consentiranno la contemporanea acquisizione dell'attività elettrica di diverse singole cellule. I potenziali d'azione emessi da più cellule verranno separati e attribuiti ai singoli neuroni utilizzando un sistema di cell sorting Offline sorter (Plexon). I singoli potenziali d'azione verranno digitalizzati ed acquisiti da un personal computer utilizzando un algoritmo scritto in linguaggio LabView (Kutz et al., 2005). Dopo le sessioni sperimentali, si procederà all'analisi qualitativa e quantitativa dei dati biologici ottenuti. Verranno utilizzati algoritmi scritti appositamente nei linguaggi Python e Matlab™ che consentiranno anche opportuni confronti statistici.

Riferimenti bibliografici

- Balzani E., Lakshminarasimhan K. J., Savin C., Angelaki D. E., "Efficient estimation of neural tuning during naturalistic behavior." *Advances in Neural Information Processing Systems* 33 (2020): 12604-12614.

- Berger M, Agha NS, Gail A. *Elife*. 2020 Wireless recording from unrestrained monkeys reveals motor goal encoding beyond immediate reach in frontoparietal cortex. May 4;9:e51322. doi: 10.7554/eLife.51322.
- Britten, K. H. (2008). Mechanisms of Self-Motion Perception. In *Annual Review of Neuroscience* (Vol. 31, Issue 1, pp. 389–410). *Annual Reviews*.
- Caminiti, R., Innocenti, G. M., & Battaglia-Mayer, A. (2015). Organization and evolution of parieto-frontal processing streams in macaque monkeys and humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 56, 73–96.
- Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J. *et al.* Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease?. *Nat Rev Neurol* 14, 496–506 (2018)
- Cogné, M., Taillade, M., N’Kaoua, B., Tarruella, A., Klinger, E., Larrue, F., Sauzéon, H., Joseph, P.-A., & Sorita, E. (2017). The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review. In *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* (Vol. 60, Issue 3, pp. 164–176).
- Di Marco S, Sulpizio V, Bellagamba M, Fattori P, Galati G, Galletti C, Lappe M, Maltempo T, Pitzalis S. 2021 Multisensory integration in cortical regions responding to locomotion-related visual and somatomotor signals. Multisensory integration in cortical regions responding to locomotion-related visual and somatomotor signals. 244:118581. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118581.
- Ester M. (1996) Density-Based spatial clustering of applications with noise (DBSCAN) *Proc. of the Second International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*.
- Fattori P, Breveglieri R, Bosco A, Gamberini M, Galletti C. Vision for Prehension in the Medial Parietal Cortex. *Cereb Cortex*. 2017 Feb 1;27(2):1149-1163.
- Galletti C, Breveglieri R, Lappe M, Bosco A, Ciavarro M, et al. (2010) Covert Shift of Attention Modulates the Ongoing Neural Activity in a Reaching Area of the Macaque Dorsomedial Visual Stream. *PLOS ONE* 5(11): e15078.
- Galletti C, Fattori P. The dorsal visual stream revisited: Stable circuits or dynamic pathways? *Cortex*. 2018 Jan; 98:203-217.
- Gamberini, M., Passarelli, L., Fattori, P., & Galletti, C. (2020). Structural connectivity and functional properties of the macaque superior parietal lobule. *Brain Structure and Function*, 225(4), 1349–1367.
- Grillner S., El Manira A. (2020). Current Principles of Motor Control, with Special Reference to Vertebrate Locomotion *Physiol Rev*.100(1):271-320.
- Hadjidimitrakis, K., De Vitis, M., Ghodrati, M., Filippini, M., & Fattori, P. (2022). Anterior-posterior gradient in the integrated processing of forelimb movement direction and distance in macaque parietal cortex. In *Cell Reports* (Vol. 41, Issue 6, p. 111608)

- Jean-Paul Noel, Edoardo Balzani, Eric Avila, Kaushik J Lakshminarasimhan, Stefania Bruni, Panos Adefantis, Cristina Savin, Dora E Angelaki (2022). Coding of latent variables in sensory, parietal, and frontal cortices during closed-loop virtual navigation. *eLife* 11:e80280.
- Kobak, D., Brendel, W., Constantinidis, C., Feierstein, C. E., Kepecs, A., Mainen, Z. F., Qi, X.-L., Romo, R., Uchida, N., & Machens, C. K. (2016). Demixed principal component analysis of neural population data. *eLife*, 5, e10989
- Lakshminarasimhan, K. J., Avila, E., Neyhart, E., DeAngelis, G. C., Pitkow, X., & Angelaki, D. E. (2020). Tracking the Mind's Eye: Primate Gaze Behavior during Virtual Visuomotor Navigation Reflects Belief Dynamics. *Neuron* (Vol. 106, Issue 4, pp. 662-674.e5).
- Lakshminarasimhan, K. J., Avila, E., Pitkow, X., & Angelaki, D. E. (2023). Dynamical latent state computation in the male macaque posterior parietal cortex. *Nature Communications* (Vol. 14, Issue 1).
- Marigold S. D., Drew T. (2017) Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion *eLife* 6:e28143
- McInnes L., Healy J., Melville J. (2020) UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction *arXiv*.
- Nadine Diersch, Thomas Wolbers, Basil el Jundi, Almut Kelber, Barbara Webb (2019); The potential of virtual reality for spatial navigation research across the adult lifespan. *J Exp Biol*.
- Pitzalis S, Hadj-Bouziane F, Dal Bò G, Guedj C, Strappini F, Meunier M, Farnè A, Fattori P, Galletti C. 2021 Optic flow selectivity in the macaque parieto-occipital sulcus. *Brain Struct Funct*. 226(9):2911-2930. doi: 10.1007/s00429-021-02293-w
- Serra C, Galletti C, Di Marco S, Fattori P, Galati G, Sulpizio V, Pitzalis S. Egomotion-related visual areas respond to active leg movements. *Hum Brain Mapp*. 2019 Aug 1;40(11):3174-3191.
- Shi J., Malik J. (2000) Normalized cuts and image segmentation *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 22:888–905.

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: “Il ruolo dei circuiti corticali parieto-frontali nella coordinazione sensorimotoria tra azioni di prensione e locomozione”

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende 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 attività 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:

- tecniche di acquisizione e trattamento di dati elettrofisiologici e comportamentali;
- uso di programmi di elaborazione di dati elettrofisiologici e comportamentali;
- utilizzo degli ambienti LabVIEW e Matlab, e del linguaggio di programmazione finalizzato ad analisi specifiche;
- implementazione e uso di algoritmi di machine learning, riduzione della dimensionalità e di confronto statistico.

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, Prof. N. Price, Dr M. Hagan)
- Zeiss Vision Science Lab, Tuebingen, Germania (Proffs. S. Wahl e K. Rifai)

- 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 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 ed italiane (H2020, Heurope, PRI, FIS) 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.