



Spoke 1 Neurosviluppo, cognizione ed interazione sociale

Sviluppo di modelli brain-on-a-chip per lo studio funzionale di malattie neurologiche

Keyword: Brain-on-a-chip, human derived neuronal networks, electrophysiology, Translational research, functional analysis

OBIETTIVO DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA

- Sviluppo di protocolli ottimizzati per la realizzazione di reti neuronali ingegnerizzate 2D e 3D derivate da paziente
- Sviluppo di protocolli ottimizzati per la realizzazione di reti neuronali miste 2D e 3D derivate da paziente
- Utilizzo di matrici di microelettrodi ad alta densità (HD-MEA) per la rilevazione del segnale elettrofisiologico di reti neuronali.
- Sviluppo di protocolli di stimolazione elettrica/chimica per la valutazione delle dinamiche delle reti neuronali
- Sviluppo di algoritmi per l'analisi dei dati elettrofisiologici
- Sviluppo di algoritmi per correlare analisi di dati omici con quelli elettrofisiologici per l'identificazione di possibili biomarker.
- Implementazione di una piattaforma brain-on-a-chip paziente specifico in grado di mimare diversi aspetti fisio/patologici

PROBLEMA AFFRONTATO

Comprendere le malattie rare del neurosviluppo richiede modelli umani fedeli: il cervello, però, è inaccessibile e gli animali spesso non replicano la clinica. Oggi, grazie a tecnologie d'avanguardia, possiamo ricavare neuroni e micro-tessuti direttamente dalle cellule del paziente, conservandone l'esatto patrimonio genetico; un passo decisivo verso la medicina di precisione.

Il nostro progetto punta a trasformare questa opportunità in una piattaforma brain-on-a-chip ad alto impatto. Uniremo (i) reti neuronali patient-specific in formati 2D e 3D ottenute con protocolli proprietari, (ii) microelectrodes array ad alta densità di nuova generazione (i.e. HD-MEA) capaci di registrare l'attività elettrica di reti neuronali in tempo reale e (iii) algoritmi dedicati che estraggono e descrivono importanti parametri per caratterizzare la dinamica di queste reti, scoprirne fenotipi elettrofisiologici e poter identificare potenziali biomarcatori.

Il risultato sarà un sistema scalabile che consente di osservare, in vitro e con risoluzione senza precedenti, come le mutazioni rare alterano la connettività cerebrale e di testare farmaci mirati o terapie geniche in modo rapido e a costi contenuti. In altre parole, portiamo il "bench-to-bedside" dentro un chip: un asset strategico per chi vuole accelerare lo sviluppo di cure personalizzate e aprire nuovi mercati nel settore delle malattie neurologiche orfane.

VANTAGGI

- Standardizzazione e riproducibilità dei modelli cellulari.

- Modello unico che permette integrazione di dati funzionali con dati omici.
- Possibilità di modellare diverse patologie
- Flessibilità nella sperimentazione di molteplici approcci terapeutici.

SETTORI DI APPLICAZIONE

- Neuroscienze e ricerca sul neurosviluppo.
- Farmacologia e sviluppo di nuovi farmaci.
- Dispositivi medici e tecnologie di monitoraggio elettrofisiologico.
- Biotecnologie e diagnostica avanzata.
- Formazione e ricerca accademica.

UTENTI FINALI

- Centri di ricerca e istituzioni accademiche.
- Industrie farmaceutiche e biotecnologiche.
- Ospedali e centri clinici.
- Start-up e incubatori innovativi nel settore biomedicale.
- Investitori e venture capital in ambito health-tech.
- Pipeline per la generazione di cellule paziente-specifiche. Stiamo perfezionando protocolli scalabili che producono un ampio spettro di neuroni e cellule gliali umane, indispensabili per modellare in vitro quadri fisiologici e patologici complessi.
- Modelli 2D & 3D “plug-and-play” con HD-MEA. Le nostre colture, dai monostrati ai microtessuti, si interfacciano in modo efficiente con gli HD-MEA, offrendo letture funzionali in tempo reale e a risoluzione sinaptica.
- Saggi di stimolazione elettrica e chimica su misura. Progettiamo protocolli che modulano con precisione l'attività di rete, rivelando dinamiche sinaptiche chiave e consentendo screening rapidi di farmaci o terapie geniche.

- **Analytics di nuova generazione per i big-data elettrofisiologici.** Sviluppiamo algoritmi che estraggono e correlano centinaia di parametri funzionali, cercando di identificare particolari fenotipi elettrofisiologici finora invisibili
- **Integrazione omica-funzionale per biomarker ad alto valore.** Incrociamo trascrittomica, proteomica e metabolomica con i dati elettrici: un approccio AI-driven che punta a svelare pathway e biomarcatori candidati, accelerando la ricerca di possibili target terapeutici.

Questa integrazione multidisciplinare permette di costruire una piattaforma brain-on-a-chip all'avanguardia, che consentirà di testare in modo innovativo diverse strategie di trattamento (stimolazioni elettriche, chimiche o editing genomico) e di ricreare in vitro patologie neurologiche con un elevato grado di realismo. Il risultato è uno strumento versatile e predittivo, capace di accelerare la ricerca e favorire lo sviluppo di nuove terapie personalizzate.

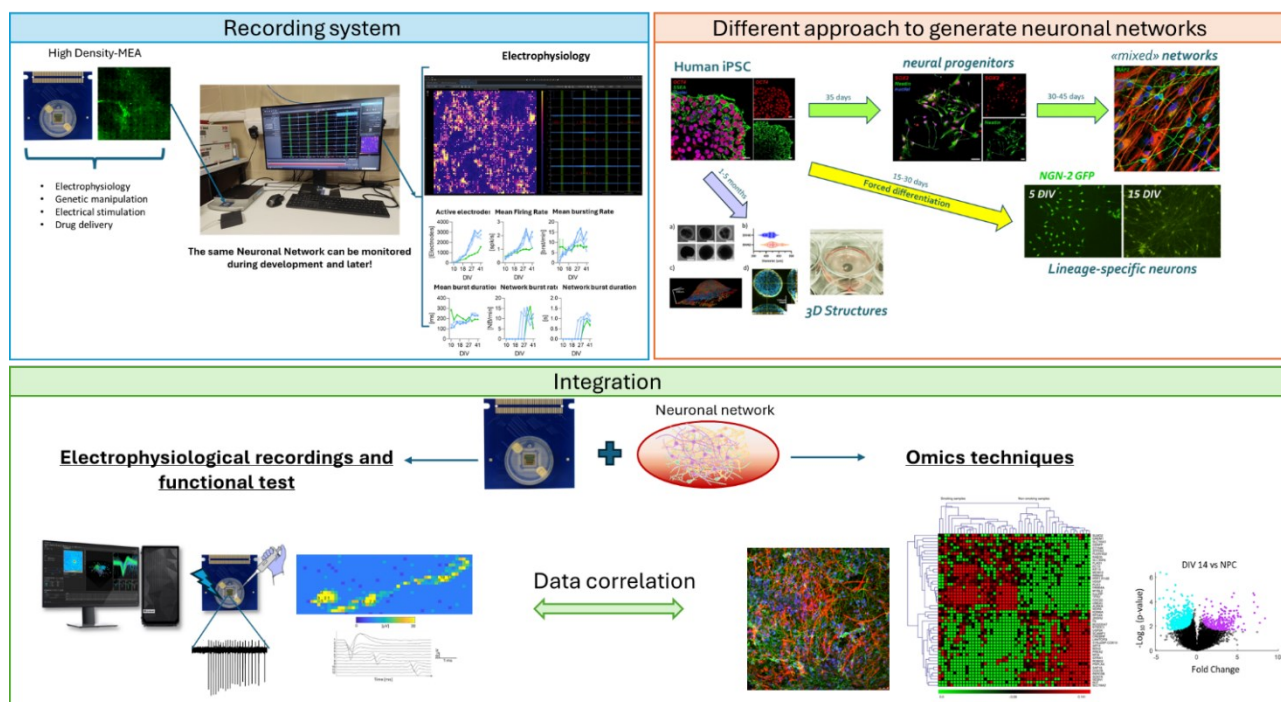
APPLICAZIONI NOTE / DEMO / CASI DI STUDIO/ REFERENZE

- Di Lisa, D., Muzzi, L., Lagazzo, A., Andolfi, A., Martinoia, S., & Pastorino, L. (2023). Long-term in vitro culture of 3D brain tissue model based on chitosan thermogel. *Biofabrication*, 16(1), 015011.
- Muzzi, L.; Di Lisa, D.; Falappa, M.; Pepe, S.; Maccione, A.; Pastorino, L.; Martinoia, S.; Frega, M. Human-Derived Cortical Neurospheroids Coupled to Passive, High-Density and 3D MEAs: A Valid Platform for Functional Tests. *Bioengineering* 2023, 10, 449.
- Di Lisa, D., Muzzi, L., Pepe, S., Dellacasa, E., Frega, M., Fassio, A., ... & Pastorino, L. (2022). On the way back from 3D to 2D: Chitosan promotes adhesion and development of neuronal networks onto culture supports. *Carbohydrate Polymers*, 297, 120049.
- Muzzi, L., et al. "Rapid generation of functional engineered 3D human neuronal assemblies: network dynamics evaluated by micro-electrodes arrays." *Journal of neural engineering* 18.6 (2021): 066030.
- Monteiro, S. P., Voogd, E., Muzzi, L., De Vecchis, G., Mossink, B., Levers, M., ... & Frega, M. (2021). Neuroprotective effect of hypoxic preconditioning and neuronal activation in a in vitro human model of the ischemic penumbra. *Journal of neural engineering*, 18(3), 036016

VALORIZZAZIONI POSSIBILI

- Trasferimento tecnologico verso il settore clinico e industriale.
- Collaborazioni pubblico-privato per sperimentazioni e commercializzazione.
- Opportunità di brevettare metodologie e dispositivi innovativi.
- Accesso a programmi di finanziamento per la ricerca e sviluppo di terapie personalizzate.
- Creazione di spin-off e start-up innovative nel settore biomedicale.

IMMAGINI/SCHEDA TECNICA



RESPONSABILI SCIENTIFICI

Lorenzo Muzzi

CONTATTI

Lorenzo Muzzi: <https://rubrica.unige.it/personale/UUFBXV5p>

Mnesys è una grande rete collaborativa di ricerca sulle Neuroscienze e la Neurofarmacologia, concepita dall'Università degli Studi di Genova e partecipata da 25 partner pubblici e privati che vede impegnati oltre 500 ricercatori. L'università di Genova in qualità di Spoke Leader della tematica 6 ne coordina le singole attività di ricerca ma, attraverso i suoi ricercatori, è coinvolta in numerosi altri "rami di ricerca".

Il Settore valorizzazione della ricerca, trasferimento tecnologico e rapporti con le imprese è a disposizione di qualsiasi stakeholder per discutere eventuali collaborazioni:

trasferimentotecnologico@unige.it | Tel. 010 209.5922 | <https://unige.it/unimprese/catalogo-neuroscienze>