



Spoke 2 Neuroplasticità e connettività

Tecnologie brain-on-a-chip per la validazione di target terapeutici in disturbi neurologici

Keyword: Brain-On-A-Chip, Connettività Funzionale, Neuroingegneria, Reti Neurali Complesse in Vivo-Like

OBIETTIVO DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA

Il progetto mira allo sviluppo di piattaforme brain-on-a-chip di nuova generazione per lo studio integrato della struttura e della funzione delle reti neurali in vitro. L'obiettivo è creare modelli sperimentali che riproducano in modo controllato e ripetibile le caratteristiche chiave del tessuto cerebrale, combinando configurazioni modulari, eterogeneità cellulare e organizzazione tridimensionale.

Le piattaforme sono progettate per supportare il monitoraggio simultaneo dell'attività elettrofisiologica e dell'organizzazione morfologica delle reti neurali, grazie all'impiego di tecnologie microfluidiche, microelettrodi ad alta densità e imaging ad alta risoluzione.

Questo approccio consente l'analisi dinamica di processi come la plasticità sinaptica e la connettività funzionale, in parallelo alla valutazione strutturale di maturazione, distribuzione e architettura delle reti.

Il sistema rappresenta uno strumento flessibile e scalabile per la ricerca in neuroscienze, l'identificazione di biomarcatori morfo-funzionali, lo screening farmacologico e lo sviluppo di strategie terapeutiche. L'integrazione con pipeline analitiche avanzate e la compatibilità con dati molecolari e trascrittomici lo rendono un ponte concreto tra ricerca sperimentale e applicazioni precliniche e personalizzate.

PROBLEMA AFFRONTATO

Comprendere i meccanismi di connettività e plasticità delle reti neuronali richiede modelli sperimentali che non si limitino a registrare l'attività elettrica dei neuroni, ma che riproducano anche la complessità strutturale e funzionale del tessuto cerebrale. I modelli in vitro tradizionali, spesso bidimensionali e omogenei, non sono in grado di rappresentare adeguatamente la dinamica dei circuiti neurali in condizioni fisiologiche o patologiche.

Il progetto affronta questa sfida sviluppando modelli brain-on-a-chip che integrano modularità (interconnessione tra regioni neurali distinte), eterogeneità (diverse tipologie cellulari) e tridimensionalità (organizzazione spaziale realistica delle reti).

Questi modelli avanzati offrono una piattaforma versatile e biologicamente rilevante per studiare le dinamiche delle reti neuronali, testare l'efficacia e la tossicità di farmaci in fase preclinica, e aprono alla possibilità di sviluppare approcci di medicina personalizzata, ad esempio attraverso l'utilizzo di cellule derivate da pazienti per modellare specifiche patologie neurologiche e valutare risposte terapeutiche mirate.



VANTAGGI

- **Riproduzione più realistica della complessità cerebrale:** i modelli integrano modularità, eterogeneità cellulare e tridimensionalità, superando i limiti dei tradizionali.
- **Controllo sperimentale elevato:** grazie alla microfluidica e ai microcanali direzionali è possibile guidare l'organizzazione delle reti neurali e monitorare dinamiche specifiche in microambienti separati ma comunicanti.
- **Versatilità e scalabilità:** la piattaforma è compatibile con diversi protocolli sperimentali, adattabile a molteplici configurazioni (stimoli, trattamenti), e utilizzabile per studi su piccola o larga scala.
- **Riduzione dell'uso di modelli animali in vivo:** la capacità di riprodurre condizioni patologiche in vitro permette di limitare l'impiego di modelli animali tradizionali, secondo i principi 3Rs.
- **Applicabilità clinica e preclinica:** utilizzabile per il testing farmacologico ad alta definizione, l'identificazione di target terapeutici, e potenzialmente per modelli personalizzati basati su cellule paziente-specifiche.
- **Compatibilità con l'analisi automatizzata:** i dati generati sono idonei a essere integrati in pipeline di analisi avanzate, anche tramite approcci di intelligenza artificiale.

SETTORI DI APPLICAZIONE

- Neuroscienze sperimentali
- Ricerca farmacologica preclinica
- Medicina personalizzata
- Bioingegneria e neurotecnologie
- Industria biotech e dispositivi biomedicali

UTENTI FINALI

- Istituti di ricerca e università
- Aziende farmaceutiche e biotech
- Laboratori clinici e ospedali universitari
- Startup e aziende nel settore delle neurotecnologie

RISULTATO FINALE DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA

- **Piattaforme brain-on-a-chip** tridimensionali e modulari, progettate per ricreare circuiti neurali interconnessi e funzionali, dotate di microcanali direzionali, sistemi microfluidici e matrici di microelettrodi per stimolazione e registrazione. Le strutture riproducono in vitro elementi chiave dell'organizzazione cerebrale, come la compartimentazione regionale e la connettività direzionale tra reti.
- **Modelli neurali con componente morfologica strutturata**, in grado di mimare non solo l'attività elettrica, ma anche l'organizzazione spaziale delle reti neuronali, la distribuzione dei diversi tipi cellulari e le interazioni tridimensionali tra popolazioni.
- **Protocolli sperimentali completi e standardizzati per la coltura**, la stimolazione elettrica, la raccolta dati e l'analisi integrata dell'attività morfo-funzionale, con possibilità di adattamento a diversi contesti patologici o esigenze sperimentali.
- **Dataset multimodali**, costituiti da dati elettrofisiologici ad alta risoluzione, immagini morfologiche (es. microscopia a fluorescenza, confocale) e dati quantitativi sull'organizzazione e



la maturazione delle reti, integrabili con informazioni molecolari, genetiche o trascrittomiche provenienti da esperimenti paralleli.

- **Strumenti analitici per l'integrazione di dati funzionali e strutturali**, progettati per analizzare in modo combinato l'attività elettrica delle reti neuronali e la loro organizzazione morfologica. Le pipeline sviluppate consentono di correlare l'architettura e la dinamica delle reti con lo stato fisiologico o patologico del sistema. L'integrazione con dati omici permette l'identificazione di biomarcatori morfo-funzionali utili per la diagnosi precoce, la caratterizzazione di malattie neurologiche o la valutazione dell'efficacia terapeutica.

APPLICAZIONI NOTE / DEMO / CASI DI STUDIO/ REFERENZE

1. M. Brofiga, Callegari, F., Tedesco, M., & Massobrio, P. (2025). **Cortical, striatal, and thalamic populations self-organize into a functionally connected circuit with long-term memory properties**. Biosensors and Bioelectronics.
2. Barabino, V., della Lunga, I. D., Callegari, F., Cerutti, L., Tedesco, M., Massobrio, P., & M. Brofiga. (2024). **Investigating the interplay between segregation and integration in developing cortical assemblies**. Frontiers in Cellular Neuroscience
3. Callegari, F., M. Brofiga, Tedesco, M., & Massobrio, P. (2024). **Electrophysiological features of cortical 3d networks are deeply modulated by scaffold properties**. APL Bioengineering.
4. F. Callegari, M. Brofiga, & Massobrio, P. (2023). **Modeling the three-dimensional connectivity of in vitro cortical ensembles coupled to micro-electrode arrays**. PLOS Computational Biology.
5. M. Brofiga, S. Losacco, F. Poggio, A. Zerbo, M. Milanese, P. Massobrio, B. Burlando. (2023). **Multiple neuron clusters on Micro-Electrode Arrays as an in vitro model of brain network**. Scientific Reports.
6. M. Brofiga, Poggio, F., Callegari, F., Tedesco, M., & Massobrio, P. (2023). **Modularity and neuronal heterogeneity: Two properties that influence in vitro neuropharmacological experiments**. Frontiers in Cellular Neuroscience.
7. G. Parodi, M. Brofiga, Pastore, V. P., Chiappalone, M., & Martinoia, S. (2023). **Deepening the role of excitation/inhibition balance in human ipscs-derived neuronal networks coupled to meas during long-term development**. Journal of Neural Engineering.
8. F. Poggio, M. Brofiga, Tedesco, M., Massobrio, P., Adriano, E., & Balestrino, M. (2023). **Lack of epileptogenic effects of the creatine precursor guanidinoacetic acid on neuronal cultures in vitro**. Biomolecules.
9. F. Callegari, M. Brofiga, F. Poggio, & Massobrio, P. (2022). **Stimulus-evoked activity modulation of in vitro engineered cortical and hippocampal networks**. Micromachines.
10. M. Brofiga, Pisano, M., Tedesco, M., Boccaccio, A., & Massobrio, P. (2022). **Functional inhibitory connections modulate the electrophysiological activity patterns of cortical-hippocampal ensembles**. Cerebral Cortex.

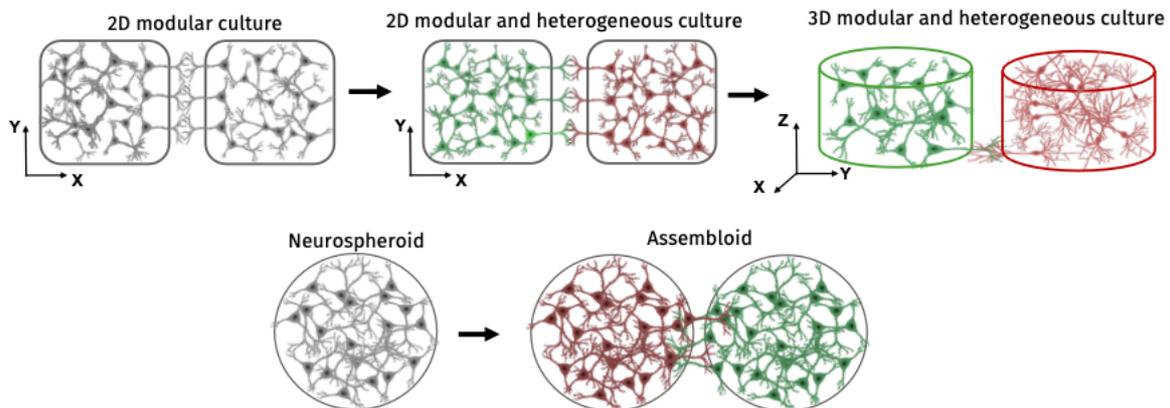
VALORIZZAZIONI POSSIBILI

- **Traduzione tecnologica verso applicazioni biomedicali**, con potenziale impiego in contesti clinici per lo studio di malattie neurologiche e in ambito industriale per l'ottimizzazione di protocolli di screening farmacologico
- **Attivazione di collaborazioni strategiche tra enti di ricerca e imprese**, orientate alla validazione del modello in ambienti regolamentati e allo sviluppo di soluzioni pronte per l'integrazione nei processi R&D di aziende farmaceutiche, biotech e dispositivi medici.
- **Sviluppo e protezione di innovazioni brevettabili**, relative a componenti microfluidiche, architetture modulari, protocolli di analisi funzionale e strumenti per l'integrazione di dati neurofisiologici e morfologici.



- **Partecipazione a programmi di co-sviluppo e co-finanziamento** nazionali e internazionali, con focus su medicina personalizzata, diagnostica avanzata e riduzione dell'uso di modelli animali attraverso sistemi sperimentali alternativi.
- **Iniziative imprenditoriali**, tra cui la startup **ScreenNeuroPharm**, attiva nello sviluppo di tecnologie per lo screening neurofarmacologico su modelli avanzati di reti neurali in vitro, a supporto della ricerca traslazionale e dell'industria biotech.

IMMAGINI/SCHEDA TECNICA



Evoluzione dei modelli di coltura neuronale. In alto: transizione da colture modulari bidimensionali (2D) omogenee a colture modulari ed eterogenee 2D, fino a colture modulari ed eterogenee tridimensionali (3D). In basso: fusione di neurosferoidi in modelli 3D complessi chiamati assembloidi, che combinano diversi tipi cellulari per studiare interazioni cellulari e funzionalità neuronale in ambienti tridimensionali in vivo-like.

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Dr. Martina Brofiga

CONTATTI

Martina Brofiga:

<https://www.linkedin.com/in/martina-brofiga>

<https://rubrica.unige.it/personale/VkpFU1pv>

martina.brofiga@unige.it

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>