

## Annex 2: Pipeline Service di EBRAINS-Italy

### Service 1/EBRAINS-Italy. Drug discovery, design e delivery su target neuronali

Sedi: Palermo (CNR-IBFc), Sassari (UNISS), Napoli (UNINA), Palermo (CNR-IBFb), IN (Cagliari, Parma), INFN, UNIMORE, UNIPV, SNS, UNIROMA1b

Il service, erogato in modalità **virtuale, remota e fisica**, consente di analizzare i target attraverso la simulazione di modelli computazionali data-driven di singolo neurone o di network cerebrali, in condizioni fisiologiche o patologiche, supportata da una piattaforma di elettrofisiologia, ex vivo (tessuto umano) e in vivo (organoidi cerebrali). In particolare, il servizio consiste in:

- a) **Simulazioni data-driven** utilizzando modelli biofisicamente dettagliati;
- b) **Modulazione dell'attività di proteine target per l'analisi e l'identificazione di farmaci**, utilizzando tecniche computazionali e sperimentali;
- c) **Modellazione computazionale dell'attività neuronale a livello di rete**, in condizioni fisiologiche e patologiche;
- d) **Sviluppo modelli biofisici di interazioni e dinamiche proteiche correlate alla plasticità**: modelli neuronali a due o più compartimenti, come l'amplificazione apicale, l'isolamento e il drive, oltre ai cambiamenti sinaptici strutturali, implementati nel simulatore di reti neurali spiking NEST e nella sua versione GPU, NEST GPU, per sfruttare le tecnologie di calcolo ad alte prestazioni all'avanguardia per studiare le dinamiche su diverse scale, dalle proteine alle popolazioni neuronali, nonché per testare l'efficacia dei farmaci nella modulazione dei meccanismi di plasticità;
- e) **Elettrofisiologia in vivo** (includere registrazioni LFP e di singole unità da regioni cerebrali rilevanti per la patologia);
- f) **Elettrofisiologia patch-clamp su sezioni cerebrali acute** (che consente l'analisi ad alta risoluzione delle proprietà sinaptiche e neuronali intrinseche).
- g) **Studio strutturale e funzionale delle proteine, integrata a sistemi AI e all'analisi in-silico** (Piattaforma Nb target-specifici integrata a moduli AI-based) e individuazione di sistemi di *drug delivery* sviluppati a partire da fonti naturali

### Service 2/EBRAINS-Italy. Processing dati e sviluppo di modelli neuronali per protocolli di neurostimolazione e neuromodulazione

Sedi: Palermo (CNR-IBFc) e Sassari (UNISS), POLIMI, UNIPV, SSSA

Il service offre l'accesso, **remoto e fisico**, a modelli innovativi in silico, sperimentali e clinici, per le terapie di neuromodulazione e neurostimolazione utilizzate per contrastare l'effetto delle malattie neurodegenerative sull'attività cerebrale, in parallelo al trattamento farmacologico. La stimolazione cerebrale profonda, la stimolazione magnetica transcranica o la stimolazione dei nervi periferici (trigemino o vago) possono essere guidati (neuromodulazione) da simulazioni al computer, per contrastare attività cerebrali indesiderate, come le crisi epilettiche.

- **Processing dei dati acquisiti da microregistrazioni esplorative durante gli impianti DBS mediante modelli** computazionali dell'intero cervello, o su focus sull'attività cerebrale sbilanciata connessa a malattie neurodegenerative.
- a. **Sviluppo di modelli in silico per la somministrazione ottimizzata e personalizzata di stimolazione a circuito chiuso** (Patient-specific simulation of DBS pattern stimulation)

### Service 3/EBRAINS-Italy. Digital Twin per l'analisi di dinamiche complesse in dati fisiologici da modelli murini e pazienti umani

Sedi: Catania (CNR-ISTC), Sassari (UNISS), Napoli (UNINA), UNIPV, Roma (CNR-ISTC)

Il service, erogato in accesso **remoto e fisico**, consiste in:

- **Raccogliere dati elettrofisiologici per sviluppare modelli di gemelli digitali** basati su reti neurali ricorrenti per la riproduzione di dati murini da registrazioni in vivo high-density e di dati umani da hIPSC in vitro e registrazioni EEG in vivo,

- a. **Applicazione del prototipo sperimentale interattivo TWC** che consente di raccogliere i dati provenienti dall'osservazione di pazienti autistici
- b. **Implementazioni di metodi matematici e statistici avanzati** per il rilevamento, l'analisi e la caratterizzazione di pattern emergenti in simulazioni di rete, con particolare attenzione alle dinamiche spazio-temporali complesse

#### **Service 4/EBRAINS-Italy. Simulazioni in silico su modelli full-scale neurobiologici e neurofisiologici**

**Sedi: Palermo (CNR-IBFc), Sassari (UNISS), POLIMI, UNIMORE, UNIPV**

Il service, erogato in **accesso remoto e fisico**, consiste in:

- . Simulazioni in-silico su modelli full-scale delle caratteristiche neurobiologiche e neurofisiologiche osservate in vivo su organ-on-chip, per una comprensione approfondita dei meccanismi emergenti dagli esperimenti in vitro.
- a. Workflow integrati basati su l'uso di campioni cerebrali umani, per testare il testing pre-clinico (Dimostrazione di fattibilità delle registrazioni di Pdot-pss in sezioni acute umane).
- b. Workflow integrati per il campionamento e l'analisi dei dati multispot su HD-MEA (array di elettrodi ad alta densità) su campioni cerebrali acuti di roditori e umani (software di analisi MEA-(HD-MEA NEUROPULSE)

#### **Service 5/EBRAINS-Italy. Applicazione di tecnologie brain-inspired per la costruzione di modelli di neurointelligenza artificiale (neuroAI)**

**Sedi: Sassari (UNISS), POLITO, SSSA**

Il service, erogato tramite **accesso remoto e fisico**, fornisce una pipeline-as-a-service (PaaS) modulare ispirata alle neuroscienze che consente di costruire modelli di neurointelligenza artificiale (neuroAI) utilizzando reti neurali spiking (SNN) e sistemi di neuromorphic computing.

Il service facilita l'applicazione di meccanismi biologici come la plasticità sinaptica, il consolidamento della memoria e l'adattamento sensomotorio nello sviluppo di sistemi di neuroAI flessibili e scalabili. Si concentra su due ambiti principali:

- Interazione uomo-robot, con adattamento continuo alle esigenze umane;
- Apprendimento continuo, basato su meccanismi di memoria ispirati al cervello.

Per migliorare la trasparenza e l'accessibilità, il sistema include un'interfaccia di visualizzazione in realtà mista o virtuale utile per analizzare il traffico di spike dei modelli SNN simulati su neuromorphic platforms, supportando le interpretabilità del modello e l'end-user trust.

#### **Service 6/EBRAINS-Italy. Diagnostica multimodale e computazionale per il trattamento personalizzato delle principali malattie neurologiche**

**Sedi: Pozzuoli (NA) (CNR-ISASI), Palermo (CNR-IBFc), Catania (CNR-ISTC), Parma e Cagliari (CNR-IN), Sesto Fiorentino (FI) (CNR-INOa, b), UNIROMA1a, ISS, UNIMI, UNIPD, UNIPV, INFN, UNIMORE, Roma (CNR-ISTC)**

Il service, erogato tramite accesso virtuale, remoto e fisico, si propone di migliorare la comprensione fisiopatologica ed il management clinico delle più diffuse malattie neurologiche, tramite l'integrazione di tecnologie di imaging avanzato, modelli di intelligenza artificiale (AI) e metodi computazionali innovativi come il deep learning, il Reservoir Computing (RC) e i digital twins. I modelli mirano a prevedere e descrivere l'attività neurale su diverse scale spaziali e temporali e di valutare i potenziali esiti degli interventi terapeutici e neuroriabilitativi, anche attraverso strumenti che supportino l'integrazione di approcci e dati multimodali di pazienti come quelli neurali, clinici e anatomici (MRI). Il servizio offre la possibilità di usufruire di strumentazioni, approcci metodologici e procedure operative d'avanguardia per la diagnosi preclinica ed il trattamento personalizzato nell'ambito delle principali malattie neurologiche. Il service include:

- . Sviluppo di metodologie per integrare dati MRI e MEG
- a. Modellizzazione e simulazione con metodologia Virtual Brain di brain digital twins di soggetti affetti da patologie del sistema nervoso centrale (demenza e MCI, schizofrenia, sclerosi multipla, atassia, morbo di Parkinson) per la fenotipizzazione personalizzata.
- b. Sviluppo congiunto di una pipeline avanzata per l'analisi dei dati neurali invasivi e l'etichettatura intelligente dei foci epilettogeni.

- c. Inferenza da dati rs-fMRI di digital-twin basati su RC a livello di singolo soggetto per diagnostica e neuroriabilitazione personalizzata.
- d. Modelli di Machine Learning (ML) e strumenti di AI costruiti da dati clinici per supportare la diagnosi.
- e. Identificazione di molecole target per biomarcatori patologici, e di biomarcatori nei fluidi biologici (biopsia liquida).
- f. Roadmap per lo sviluppo congiunto di un nuovo software diagnostico per la valutazione prognostica nei pazienti con patologie neurodegenerative che interessano il sistema motorio.
- g. Sviluppo ed applicazione di modelli computazionali che utilizzano tecniche statistiche e di deep learning avanzate per la codifica, la decodifica e la previsione dei segnali EEG in individui con epilessia; .
- h. Sviluppo di strumenti che confrontino le registrazioni intracerebrali o le risposte EEG a TMS di un singolo soggetto con dati normativi provenienti da ampie coorti, fornendo mappe e report su coerenza anatomico-funzionale, anomalie e caratteristiche elettrofisiologiche, senza accesso diretto ai dati di popolazione.
- i. Creazione di modelli diretti a partire dalla attività corticale alla risposta hd-EEG, utilizzando motori di simulazione come TVB, NEST e NEST-GPU, calibrati e validati tramite il workflow Cobrawap di EBRAINS.
- j. Biomarcatori basati su modelli computazionali per la medicina di precisione per identificare aree di disaccoppiamento funzionale in patologie neurologiche.
- k. Software per l'integrazione multimodale di dati clinici di neuroimaging ed Electrical Source Imaging per l'indagine delle sorgenti di segnali EEG

### Service 7/EBRAINS-Italy. Profilazione di stati cognitivi e studio di approcci farmacologici nell'ambito della salute mentale

Sedi: Sesto Fiorentino (FI) (CNR-INO a,b), UNIFI

Servizio, in **accesso remoto e fisico**, di profilazione degli stati mentali nell'ambito della salute mentale, basato sull'impiego di algoritmi avanzati per l'identificazione di biomarcatori digitali, ottenuti tramite sensori indossabili e l'utilizzo di sensori ad altissima sensibilità per la rilevazione di biomarcatori molecolari da biopsia liquida. Il tutto integrato con sistemi in vitro di reti neurali interagenti tramite stimolazione ottica, utilizzati per analizzare l'impatto dei farmaci su funzioni cognitive.

Consiste specificatamente in:

- . Sviluppo e ottimizzazione di sensori ottici ad alta sensibilità per biomarcatori molecolari (biopsia liquida)
  - a. Integrazione sensori indossabili e molecolari, insieme all'uso di AI per la profilazione degli stati mentali
  - b. Realizzazione di reti neurali in vitro stimulate otticamente per test farmacologici
  - c. Supporto alla validazione sperimentale e alla traslazione clinica delle tecnologie.

### Service 8/EBRAINS-Italy. Strumenti per l'accesso a grandi dataset in "extended reality"

Sedi: Palermo (CNR-IBFc), Sassari (UNISS), POLITO, UNIMORE, UNIPV

Il service, supportato dalle risorse HPC di EBRAINS-Italy, consente di accedere in modalità **remota** a workflow utilizzando dispositivi indossabili per visualizzare grandi set di dati e interagire con strumenti per la gestione e l'elaborazione dei dati in modo naturale, consentendo di "esplorarli". Il service risponde all'esigenza di accedere al crescente numero di neuroni disponibili e ai loro dettagli biofisici, per visualizzare informazioni sulle loro dinamiche. Consiste specificatamente in:

- a) Accesso ai dataset;
- b) Integrazione con il simulatore di reti neurali per l'elaborazione dei dati

### Service 9/EBRAINS-Italy. Brain Digital Twins per l'analisi di dati MRI ed EEG

Sedi: Palermo (CNR-IBFc), Sassari (UNISS), Napoli (UNINA), UNIMORE, UNIPV

Il service, supportato dalle risorse HPC di EBRAINS-Italy, tramite **accesso remoto e fisico**, consente:

- . **Implementazione e simulazioni di gemelli digitali cerebrali** di soggetti sani e patologici.
  - a. **Sviluppo di strategie per migliorare la raccolta di dati MRI ed EEG** dei soggetti, la ricostruzione della connettività cerebrale e la rappresentazione di modelli neuronali nelle regioni cerebrali attive, software per analisi matematica e statistica delle dinamiche collettive di rete, su una coorte di soggetti sani e patologici.

## Service 10/EBRAINS-Italy. Acceleration service

**Sedi: Palermo (CNR-IBFa), Sesto Fiorentino (FI) (CNR-INOa)**

Il service, supportato dalle risorse HPC di EBRAINS-Italy, si propone l'accesso **remoto e fisico** per:

- . "incubare" startup e spinoff dei settori neuroscientifici, "ospitando" per periodi (c.d. access token) imprese early-stage interessate ad utilizzare strumentazioni, know how e risorse neuroscientifiche (dati, modelli, tool di analisi) per lo sviluppo delle idee imprenditoriali;
- a. valorizzare imprese creando un "sistema di servizi", anche basati su Artificial Intelligence (AI), e programmi di accelerazione, con l'obiettivo di favorire l'upscale delle pipeline neuroscientifiche per verticalizzazioni industriali nei diversi settori quali: biotecnologie, biofarma, health, data-driven modeling, imaging, biochimica, per il raggiungimento di TRL avanzati. Il servizio, che opererà in stretta collaborazione con gli Uffici centrali e periferici del CNR (quale l'Ufficio UV del CNR), oltre che essere erogato per il Nodo Italiano EBRAINS (Task-Force Integrazione EINN-IR), prevede l'implementazione di un *sistema di asseverazione del TRL* (PoC), di gestione e accesso al dataset compliance con GDPR e di protezione della Proprietà Intellettuale. Inoltre il service coordina i servizi di transnational access (open e pay-per-use) connessi ai prodotti e servizi a catalogo per EBRAINS-Italy, nonché l'organizzazione di eventi scientifici (convegni, workshop, b-to-b, ecc); relazioni industriali.

## Service 11/EBRAINS-Italy. EIR Allocation Program

**Sede: Palermo (CNR-IBFa)**

Accesso **remoto** all'infrastruttura di base di EBRAINS Italy, tramite il Programma di Allocazione "EIR- EBRAINS-Italy Research" per l'ottenimento di risorse computazionali, cloud e di storage.

Il service include l'assistenza nella configurazione dell'ambiente HPC e Cloud, il monitoraggio e il mantenimento operativo e, su richiesta, il supporto specialistico per l'ottimizzazione dell'uso delle risorse, la parallelizzazione del codice e il porting del codice.

## Alcune delle facilities a supporto

### RISORSE COMPUTAZIONALI E STORAGE

#### CNR-IBF, Palermo (hosted by CINECA)

- more than 33.000.000 of core-hours for Scalable and Interactive compute
- more than 1700 vCPUs and 1PB of permanent storage for Cloud compute
- 2 PB of Active storages
- 5 PB of Archival storages

### STRUMENTAZIONI

#### CNR-IBF, Palermo

- Oryx4 Protein Crystallization Robot
- MONOLITH: misura delle interazioni tra macro e micromolecole e acidi nucleici
- Centrifuga Thermo-Fisher (biofarmaceutica)
- CAMERA DI CRESCITA PER ALGHE FALC INSTRUMENTS ITALY (per testare la reazione dei campioni a diverse condizioni di temperatura, umidità e luce) (vescicole extracellulari)
- SPETTROFLUORIMETRO AGILENT CARY ECLIPSE
- SPETTROFOTOMETRO AGILENT CARY 3501

### LAB

#### CNR-IN, Parma

- SISTEMA DI REGISTRAZIONE ELETTROENCEFALOGRAFICA COMPATIBILE CON SIMULTANEA EROGAZIONE DI STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA
- STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA COMPRESIVA DI SISTEMA DI NEURONAVIGAZIONE

#### CNR-ISASI, Pozzuoli

- SISTEMA INTEGRATO MULTIMODALE PER REGISTRAZIONE DI SEGNALI ELETTROMAGNETICI
- WORKSTATION DELL PRECISION 7960 AD ALTE PRESTAZIONI PER L'ELABORAZIONE DI SEGNALI ELETTROENCEFALOGRAFICI E MAGNETOENCEFALOGRAFICI

#### CNR-IBF, Palermo

- Sistema HPC per la gestione dati, modelli e tool di analisi
- Sistema modulare HPLC Vanquish Core con autocampionatore, frazionatore e rivelatori UV, FL, IR, MALS, DLS
- Sistema per Tangential Flow Filtration (TFF) sequenziale
- Sistema per Atomic Force Microscopy (AFM), corredato di cella termostata e software per analisi biomeccaniche

#### CNR-ISTC

SISTEMA PER LA REGISTRAZIONE DEI MOVIMENTI OCULARI E VARIAZIONE DELL'AMPIEZZA PUPILLARE (EYE TRACKER) PER USO DA REMOTO

- ELETTROMIOGRAFO
- Visori di realtà virtuale immersiva e sistema integrato di cattura del movimento e tracciamento dei movimenti oculari

#### CNR-INO, Sesto Fiorentino (FI)

- SISTEMA PER L'ACQUISIZIONE DI SEGNALI ELETTROFISIOLOGICI E PERTURBAZIONE OPTOGENETICA SENZA CAVO PER CAVIE MURINE "SISTEMA PER LA PERTURBAZIONE OPTOGENETICA A TRASFERIMENTO DI ENERGIA SENZA FILI"
- SISTEMA DI FISSAGGIO E MONITORAGGIO DEL COMPORTAMENTO IN ANIMALI HEAD FIXED
- LABORATORIO COMPORTAMENTALE PER CAVIE MURINE LIBERE DI MUOVERSI

## HARDWARE

### UNISS, Sassari

#### MIXED & VIRTUAL REALITY PLATFORM

- Varjo XR-4 headset with Ultraleap hand tracking paired with a VARJO-certified workstation
  - Intel Xeon W9-3495X da 4,8 GHz 56-CORES 128GB RAM
  - NVIDIA RTX 6000 Ada Generation 48GB GDDR6
- Varjo XR-4 headset with Ultraleap hand tracking paired with a VARJO-certified laptop
  - Intel® Core i9-13950HX 64 GB RAM
  - NVIDIA Geforce RTX 4090 con GDDR6 da 24GB
- Microsoft Hololens2 with
  - 2 Workstations Intel Xeon W9-3495X da 4,8 GHz 56-CORES 128GB RAM
  - 2 Laptop HP Gaming Omen 16 XF0004NL AMD Ryzen™ 9 7940HS 32 GB RAM
- EEG recording setup with 128 channels
- 3D Printer
- Neuromorphic hardware

### UNINA, Napoli

- PowerEdge R6525
- Dell PowerVault ME5012 Storage Array
- CISCO SG200-50 50-port Gigabit Smart Switch
- Switch Dell S5212F-ON Managed 12x25GB/3x100GB L2/L3/1U
- SUPERMICRO AS-4125GS-TNRT (2 × AMD EPYC Genoa 9534 64-Core Processors, 8 × 64GB DDR5 5600MHz ECC RDIMM, 2 × 3.84TB 2.5" PM893 SATA 6Gb/s SED SSDs, 4 × 7.6TB U.3 7450 PRO NVMe PCIe 4.0 SSDs (1 DWPD), 2 × NVIDIA® Quadro RTX 5000 ADA 32GB GDDR6 GPUs, 4 DisplayPort, 250W)
- 2 × New Dell Tower Plus Workstations (Model: EBT2250)

## SOFTWARE/ MODELS/TOOLS/PLATFORMS

### UNISS, Sassari

- Mouse Hippocampus CA1 layer model
- Mouse Hippocampus CA3 layer model
- Human Hippocampus CA1 layer model
- Neural network visualisation in Mixed Reality
- XR Toolkit Varjo XR4 Unreal e Unity with hand tracking

### CNR-IBF, Palermo (in partnership)

- Cobrawap
- NeuralFields.jl
- Perseus
- Hodgkin-Huxley Neuron Builder
- HippocampusHub
- Hippocampus Circuit Explorer
- geko

### CNR-INO, Sesto Fiorentino

Nodi di calcolo: 1 nodo di calcolo, con 4 schede grafiche (GPU) NVIDIA A100 da 80GB

### UNINA (Napoli)

- Wolfram Grid Mathematica Server: perpetual network license for the server, with 6 increments and 5 GridMathematica licenses, covering a total of 128 computational kernels.

- A-GLIF Model Optimization: a Python-based tool for optimizing spiking neuron models using classical experimental traces from constant current injections, while reliably predicting neuronal responses to any stimulation protocol, including synaptic input..
- A-GLIF Model Computation: a Python-based tool for reproducing the spike trains of optimized neurons under all stimulation protocols.
- A-GLIF Model Generation: a Python tool for the mathematical generation of data-driven neuron copies for large-scale networks, covering the full range of experimental variability.
- STSimM tool: a Python tool for evaluating the performance of neuron models and detecting spike trains similarity.
- Suite of Mathematica and Python tools for detection of indistinguishability of multivariate samples; and the statistical and mathematical analysis of spike trains output from network computations
- Wolfram Grid Mathematica Server: perpetual network license for the server, with 6 increments and 5 GridMathematica licenses, covering a total of 128 computational kernels.
- A-GLIF Model Optimization: a Python-based tool for optimizing spiking neuron models using classical experimental traces from constant current injections, while reliably predicting neuronal responses to any stimulation protocol, including synaptic input..
- A-GLIF Model Computation: a Python-based tool for reproducing the spike trains of optimized neurons under all stimulation protocols.