

## Riassunto dell'attività della Dott.ssa Perin – Università di Pavia

Grazie alle donazioni AIT il gruppo di ricerca della prof. Perin sta compiendo presso l'Università di Pavia ricerche mirate alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'acufene. In particolare, le ricerche del gruppo di Pavia si sono recentemente focalizzate sulla comprensione delle popolazioni immunitarie coinvolte nei meccanismi neuroinfiammatori che interessano l'orecchio interno e le vie uditive. Infatti, la neuroinfiammazione appare importante nel fenomeno dell'acufene, in quanto sono note alterazioni dei parametri infiammatori nell'acufene e in altre patologie del sistema uditivo, e un modello animale in cui l'infiammazione è ridotta mostra una fortissima riduzione dell'insorgenza di acufene [Wang et al. 2019].

I lavori della prof. Perin hanno consentito di identificare le strutture neuroimmuni collegate ai nuclei cocleari del tronco encefalico (in particolare al nucleo cocleare dorsale, implicato nell'insorgenza dell'acufene) e al labirinto dell'orecchio interno. In particolare, per osservare le connessioni tra queste strutture, il gruppo della prof. Perin ha utilizzato un preparato trasparente (basato su una modifica del protocollo di chiarificazione tissutale iDISCO messa a punto nel suo laboratorio [Perin et al. 2019]) che contiene l'orecchio interno e il tronco encefalico, nel quale possono essere visualizzate strutture neuroimmuni molto fragili (meningi, plesso coroideo) oppure molto difficili da raggiungere (midollo osseo, sacco endolinfatico) senza distorsioni.

Utilizzando questo preparato, il gruppo di ricerca della prof. Perin ha potuto descrivere la presenza di contatti tra il plesso coroideo del 4° ventricolo e il nucleo cocleare dorsale (pubblicati in [Perin et al. 2021]), e la presenza di canalicoli ossei che collegano il midollo dell'osso temporale con l'orecchio interno (coclea e vestibolo), l'orecchio medio e le cavità encefaliche (manoscritto in fase di preparazione). Queste osservazioni hanno un'importanza fondamentale per la comprensione dei fenomeni patologici nel sistema uditivo. In particolare:

1. Il plesso coroideo è stato implicato nella regolazione neuroimmune dell'encefalo, e sue anomalie sono associate con diverse patologie neurologiche e psichiatriche del sistema nervoso [Stopa 2018].
2. Nelle ossa parietali del cranio sono stati osservati canalicoli ossei che collegano il midollo con le meningi, i quali rappresentano la via di passaggio delle cellule immunitarie all'encefalo, dove regolano fenomeni di plasticità e degenerazione, oltre a consentire la difesa del tessuto nervoso da infezioni [Herisson et al. 2018].

Gli sviluppi più recenti delle ricerche del gruppo della prof. Perin riguardano l'ottimizzazione dei protocolli di chiarificazione tissutale e osservazione microscopica per poter passare dai modelli animali di roditore a campioni umani provenienti da banche tissutali. In particolare, è stata ottenuta con successo la chiarificazione completa dell'osso temporale di maiale, che presenta dimensioni e densità tissutale simile a quelle dell'osso temporale umano.

Grazie ai lavori sul plesso coroideo, la prof. Perin è entrata a far parte della "University of Manchester – Harvard Global Research Network for choroid plexus study in relation to neurodevelopment and the pathobiology of psychiatric illness". Inoltre, la prof. Perin è membro ARO (Association for Research in Otolaryngology) e AINI (Associazione Italiana di Neuroimmunologia). Funge da reviewer per le seguenti riviste scientifiche: *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *BMC Neuroscience*, *Journal of Physiology*, *JOVE*, ed è Review Editor della rivista scientifica *Neuro-Otology*. Insieme a collaboratori internazionali (A.

Szczepek, I. Varela Nieto) è stata Editor di uno Special Topic di Frontiers sulla neuroimmunologia, che ha consentito la pubblicazione di 21 articoli nella sua prima edizione, e che nel corrente anno (2023) è aperto per la seconda edizione.

L'attività scientifica recente della prof. Perin è testimoniata dalla pubblicazione dei seguenti articoli:

- 1 Calisesi G, Ancora D, Tacconi C, Fantin A, Perin P, Pizzala R, Valentini G, Farina A, Bassi A. Enlarged Field of View in Spatially Modulated Selective Volume Illumination Microscopy. *Microsc Microanal.* 2022 Jun 14:1-10. doi: 10.1017/S1431927622012077.
- 2 Perin P, Rossetti R, Ricci C, Cossellu D, Lazzarini S, Bethge P, Voigt FF, Helmchen F, Batti L, Gantar I, Pizzala R. 3D Reconstruction of the Clarified Rat Hindbrain Choroid Plexus. *Front Cell Dev Biol.* 2021 9:692617. doi: 10.3389/fcell.2021.692617.
- 3 Perin P, Marino F, Varela-Nieto I, Szczepek AJ. Editorial: Neuroimmunology of the Inner Ear. *Front Neurol.* 2021 Feb 9;12:635359. doi: 10.3389/fneur.2021.635359.

e dalla pubblicazione negli atti dei seguenti congressi:

1. Perin P. (2022) Orecchio e neuroinfiammazione. AIOLP Meeting, Bari September 28-October 1st 2022
2. Perin P, Cossellu D, Lazzarini S, Vivado E, Pizzala R. (2022), "3D reconstruction of the inner ear vascularization and temporal bone marrow in the rat", 57th Workshop on Inner Ear Biology, September 10-13th 2022, Trieste.
3. Cossellu D, Perin P, Lazzarini S, Pizzala R. (2022), "Automating vascular segmentation in the cleared auditory system", 57th Workshop on Inner Ear Biology, September 10-13th 2022, Trieste.
4. Perin P, Szczepek A, Murillo S, Varela-Nieto I (2022) Frontiers: Neuro-immunology of the Inner Ear. 57th Workshop on Inner Ear Biology, September 10-13th 2022, Trieste.
5. Perin P. (2021) Neuroflogosi e labirinto. SIO Meeting, Turin, November 10-13, 2021
6. Perin P., de Jonge H, Barozzi S. (2021) Melanocytes in the cochlea. SIO Meeting, November 10-13, 2021
7. Perin P. (2021) Neuroinfiammazione ed invecchiamento dell'orecchio. AIOLP Meeting, Riva del Garda (TN) September 26-29 2021
8. Cossellu D, Ricci C, Rossetti R, Perin P, Pizzala R (2020) "Bone channels and inflammation routes in the rat auditory system " BraYn – 3rd Brainstorming Research Assembly for Young Neuroscientists November 25-26, 2020 (online) NI07
9. Ricci C, Rossetti R, Cossellu D, Cobianchi L, Dondi D, Perin P, Pizzala R (2020) "Tools for large specimen clearing: applying SOCRAT to the auditory system of

small and large mammals " BraYn – 3rd Brainstorming Research Assembly for Young Neuroscientists November 25-26, 2020 (online) NI24

10. Rossetti R, Ricci C, Cossellu D, Perin P, Pizzala R (2020) "What does the microanatomy of the choroid plexus tell us on its function? " BraYn – 3rd Brainstorming Research Assembly for Young Neuroscientists November 25-26, 2020 (online) NI25

Inoltre, la prof. Perin è stata coinvolta in diverse iniziative atte ad informare sull'acufene, sia rivolte alla comunità medica (corsi ECL, seminari in gruppi di ricerca e clinica) che alla popolazione generale.