



ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione
e la rete oncologica

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

(Nominato con D.P.G.R.T. n. 177 del 16/12/2016)

N° 275 del 08/11/2018

Oggetto: Approvazione del testo di contratto di condivisione di brevetto e sfruttamento commerciale dell'IPR tra l'Università degli Studi di Siena, l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica ISPRO e l'Università degli Studi di Firenze per l'invention disclosure dal titolo "CRISPR/Cpf1 as a tool for locus specific delivery of suicide gene in cancers".

Struttura Proponente S.C. Attività Tecnico Amministrative Mario Piccoli Mazzini

S.S. Bilancio, Contabilità e Investimenti Cristina Gheri

Responsabile del procedimento

Estensore Manola Turci

Allegati n. 1

IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE



Importo di spesa:

Conto Economico n.

08 NOV. 2018

Eseguibile a norma di Legge dal

08 NOV. 2018

Pubblicato a norma di Legge il

08 NOV. 2018

Inviato al Collegio Sindacale il

IL DIRETTORE GENERALE

di questo Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, con sede in Via Cosimo il Vecchio 2 - 50139 Firenze, in forza del Decreto del Presidente della Giunta Regionale Toscana n. 177 del 16/12/2016.

Visti:

- il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche ed integrazioni;
- la Legge Regionale Toscana 24 febbraio 2005, n. 40 di disciplina del Servizio Sanitario Regionale e successive modifiche ed integrazioni;
- la Legge Regionale Toscana 14 dicembre 2017, n. 74 che stabilisce che, a seguito dell'assorbimento delle funzioni dell'Istituto toscano tumori (ITT), l'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica assume la denominazione di Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO);
- Delibera DG n. 150 di presa d'atto della DGRT 490 del 7 maggio 2018 e approvazione statuto e regolamento dell'ISPRO;

Dato atto che fra l'Università degli Studi di Siena (UNISI) e il Core Research Laboratory è in essere un rapporto di collaborazione dal 2017 che ha portato allo sviluppo di attività di ricerca in ambito dei meccanismi molecolari dell'oncogenesi e dell'uso di tecnologia CRISPR che ha permesso di sviluppare una invenzione relativa all'uso di Cpf1 per introdurre un gene suicida all'interno di cellule tumorali;

Preso atto che:

- in data 2 marzo 2018 l'Ufficio Valorizzazione della Ricerca biomedica e farmaceutica (UvaR), Settore Consulenza Giuridica, Ricerca e Supporto Organismi di Governo Clinico Direzione "Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale" della Regione Toscana, ha espresso l'opinione sulla brevettabilità in oggetto in considerazione dell'elevato potenziale dell'idea anche in termini di trasferimento tecnologico, ritenendo che la prosecuzione delle attività di ricerca, nonché la realizzazione di una sperimentazione preclinica e clinica, porterà a dati sperimentali sostanziali al fine di mettere in luce il contributo inventivo (documento agli atti);
- l'Invention disclaimer trasmessa alla Direzione Generale dall'inventore Silvestro Conticello, ricercatore della S.C. Core Research Laboratory di ISPRO il 14 giugno 2018, è stata valutata positivamente dal Direttore Generale di ISPRO con protocollo n. 1796 il 12 luglio 2018;
- l'invenzione in oggetto vede il contributo inventivo delle Prof.sse A. Renieri e F. Mari, il Dr. F. Donati, la Dr.ssa F.T.Papa, la Dr.ssa F.C. Lorenzetti per l'UNISI, del Dr. S. Conticello per ISPRO e della Dr.ssa f. Niccheri per UNIFI che hanno sviluppato congiuntamente un trovato riferito a CRISPR/Cpf1;
- il contributo inventivo per l'ottenimento dell'invenzione degli inventori è stato regolarmente ceduto alle rispettive aziende di appartenenza e pertanto i diritti di proprietà sull'invenzione sono così ripartiti: 60% Università degli Studi di Siena, 35% Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica e 5% Università degli Studi di Firenze;
- il contratto di cessione di proprietà intellettuale tra l'inventore S. Conticello e l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica – ISPRO, col quale viene ceduto e trasferito a titolo definitivo, senza limitazione ad ISPRO il 35% dei Diritti IP dell'invenzione in oggetto è stato sottoscritto dalle parti e recepito con Delibera DG n. 193 del 19/07/2018;

Ravvisata la volontà degli enti di procedere alla tutela dell'invenzione in oggetto mediante la domanda congiunta di brevetto per invenzione industriale depositata presso il Ministero dello Sviluppo economico col n. 102018000009431 il 15.10.2018;

Ritenuto, pertanto, opportuno sottoscrivere apposito accordo di condivisione del brevetto ed eventuale sfruttamento commerciale dell'IPR tra Università degli Studi di Siena, l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologia e l'Università degli Studi di Firenze per regolamentare diritti e responsabilità in merito all'invenzione, documento allegato alla presente sotto lettera "A" quale parte integrante e sostanziale;

Rilevato che l'eventuale sfruttamento commerciale dell'invenzione sarà oggetto di futura valutazione anche in considerazione dei possibili impatti in termini fiscali e tributari di tale scelta;

Ravvisata la necessità di dichiarare il presente atto, ai sensi dell'art. 42 comma 4 della legge RT 40/2005, immediatamente eseguibile per consentire il regolare svolgimento delle procedure di sottomissione del brevetto;

Con la sottoscrizione del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario, ciascuno per quanto di competenza, ai sensi dell'art. 3 del Decreto Legislativo n. 502/1992 e ss.mm.ii.;

DELIBERA

Per quanto esposto in narrativa che espressamente si richiama:

- 1) di approvare il testo dell'accordo di condivisione del brevetto ed eventuale successivo sfruttamento commerciale dell'IPR tra Università degli Studi di Siena, l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologia e l'Università degli Studi di Firenze per regolamentare diritti e responsabilità in merito all'invenzione allegato alla presente sotto lettera "A" quale parte integrante e sostanziale;
- 2) Di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile;
- 3) Di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, comma 2, della L.R. Toscana n. 40/2005 contemporaneamente all'inoltro all'albo di pubblicità degli atti di questo Istituto.


**IL DIRETTORE
SANITARIO**
(Dott. Riccardo Poli)


**IL DIRETTORE
AMMINISTRATIVO**
(Dott. Fabrizio Carraro)


**IL DIRETTORE
GENERALE**
(Prof. Gianni Amunni)

Elenco degli allegati

Allegato A Schema di contratto di condivisione di brevetto e sfruttamento UNISI,ISPRO,UNIFI pag. 11

STRUTTURE AZIENDALI DA PARTECIPARE:

- Direzione Sanitaria
- S.C. Attività Tecnico Amministrative ISPRO;
- Settore Attività Amministrative di Supporto Area Ricerca ISPRO;
- S.S. Bilancio, Contabilità e Investimenti ISPRO;

CONTRATTO DI CONDIVISIONE DI BREVETTO E SFRUTTAMENTO COMMERCIALE DELL'IPR TRA L'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA, L'ISTITUTO PER LO STUDIO, LA PREVENZIONE E LA RETE ONCOLOGICA e L'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

L'Università degli Studi di Siena, con sede in Via Banchi di Sotto, 55 - 53100 Siena, C.F. 80002070524, P.I. 00273530527, in persona del Legale Rappresentante pro tempore Prof. Francesco Frati, di seguito denominata "UNISI",

L'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica "ISPRO" con sede in Firenze, Via Cosimo Il Vecchio, 2 P.IVA 05872050488 in persona del legale Rappresentante Prof. Gianni Amunni, di seguito denominata "ISPRO"

L'Università degli Studi di Firenze, con sede in Piazza S. Marco, 4 - 50121 Firenze, C.F. 01279680480, P.I. 01279680480, in persona del Legale Rappresentante pro tempore il Rettore Prof. Luigi Dei, di seguito denominata "UNIFI",

e

in seguito indipendentemente definite come "Parte" e congiuntamente denominate "Parti",

Premesso che:

- (a) le Prof.sse Alessandra Renieri e Francesca Mari, il Dr. Francesco Donati, la Dott.ssa Filomena Tiziana Papa, la Dott.ssa Flaminia Clelia Lorenzetti, il Dr. Silvo Conticello e la Dott.ssa Francesca Niccheri (in seguito "Inventori") hanno sviluppato congiuntamente un trovato riferito a "CRISPR/Cpf1 as a tool for a locus specific delivery of suicide gene in cancers" (in seguito "Invenzione") meglio descritto nell'**Allegato n. 1**;
- (b) il contributo inventivo per l'ottenimento dell'Invenzione dei singoli Inventori è suddiviso come segue ed è stato regolarmente ceduto alle rispettive istituzioni di afferenza:
- Prof.ssa Alessandra Renieri, dipendente di UniSi, è riconosciuto il 35% della titolarità;
 - Prof.ssa Francesca Mari, dipendente di UniSi, è riconosciuto il 5% della titolarità;
 - Dr. Francesco Donati, dottorando di UniSi, è riconosciuto il 10% della titolarità;
 - Dott.ssa. Filomena Tiziana Papa, assegnista di ricerca di UniSi, è riconosciuto il 5% della titolarità;
 - Dott.ssa. Flaminia Clelia Lorenzetti, dottoranda di UniSi, è riconosciuto il 5% della titolarità;
 - Dr. Silvo Conticello, dipendente di ISPRO, è riconosciuto il 35 % della titolarità;
 - Dott.ssa Francesca Niccheri, assegnista di ricerca di UNIFI, è riconosciuto il 5% della titolarità;

- (c) le Parti in data 15/10/2018 hanno depositato a nome congiunto una domanda di brevetto in Italia n. 10201800009431 dal titolo “Sistema CRISPR-Cas per l’editing genomico “(di seguito indicata come IPR) avente ad oggetto l’Invenzione, così come descritta in allegato al presente contratto (**Allegato n. 1**), come parte integrante dello stesso;
- (d) con il termine IPR si intendono le domande di brevetto, i brevetti concessi e le eventuali quote di contitolarità degli stessi, qualsiasi sia la loro estensione a livello nazionale ed internazionale, ivi inclusi, tra l’altro, brevetti italiani, brevetti europei, brevetti nazionali, brevetti internazionali (PCT), certificati complementari, supplementary protection certificate (SPC), continuation, provisional, continuation-in-part, divisional, substitutions, extensions, reexaminations, renewals, derivanti dalla Invenzione e dalla Domanda di Brevetto;
- (e) le Parti intendono, tramite il presente contratto (di seguito indicato come Contratto), disciplinare la gestione in comproprietà di IPR, nonché lo sviluppo e lo sfruttamento commerciale dell’Invenzione;

TUTTO CIÒ PREMESSO, CHE COSTITUISCE PARTE INTEGRANTE E SOSTANZIALE DEL PRESENTE CONTRATTO, SI CONVIENE E STIPULA QUANTO SEGUE

Articolo 1

Diritti di privativa

1.1 I diritti sull’Invenzione e sull’IPR ad essa relativo, compresi i diritti di priorità, sono costituiti nella percentuale del 60% per UNISI, 35% per ISPRO e 5% per UNIFI.

Articolo 2

Decisioni relative ad IPR

2.1 Le Parti di comune accordo individuano l’Ufficio Valorizzazione della Ricerca biomedica e farmaceutica (UVaR) presso la Direzione Generale “*Diritti di Cittadinanza e coesione sociale*” della Regione Toscana per il supporto alle attività di gestione e messa a punto di strategie di valorizzazione dell’IPR.

2.2 La gestione dell’IPR, relativamente al deposito, all’estensione ed al mantenimento, è affidata allo studio brevettuale Jacobacci & Partners individuato secondo indicazione della Parte che detiene la % maggiore la quale ha comunque condiviso con le altre Parti la documentazione relativa all’indagine di mercato.

2.3 Le Parti si impegnano a cooperare per ottenere la concessione dell’IPR, per procedere alle eventuali estensioni congiunte in Paesi esteri e per il mantenimento in vita della protezione brevettuale in detti Paesi.

2.4 La decisione di procedere alle eventuali estensioni dell’IPR in Paesi esteri spetta congiuntamente alle Parti. Fatto salvo quanto previsto al successivo art. 3.2 del presente Contratto, tali estensioni saranno effettuate dalle Parti a nome congiunto.

2.5 Ognuna delle seguenti decisioni richiede il consenso unanime delle Parti in forma scritta entro un termine utile a consentire all'altra di effettuare i necessari adempimenti interni:

(a) revoca, ritiro, abbandono o altra decisione che comporti la mancata concessione dell'IPR italiano di proprietà comune, o ne determini l'estinzione in uno o più Paesi esteri in cui l'IPR sia stato congiuntamente esteso;

(b) la costituzione di diritti o garanzie reali, transazioni ed altri atti di disposizione giuridica sull'IPR di proprietà comune salvo quanto previsto al successivo art. 5 del presente Contratto.

(c) la cessione a terzi della titolarità dell'IPR di proprietà comune, salvo quanto previsto al successivo art. 6 del presente Contratto.

2.6 Le Parti si impegnano a cooperare nelle eventuali cause di nullità e/o di contraffazione dell'IPR di proprietà comune, e a fare del proprio meglio per accordarsi in merito alla gestione della causa. Resta inteso che ciascuna delle Parti potrà agire o resistere in giudizio anche in caso di espresso dissenso dell'altra Parte, ma in tal caso si farà carico delle spese di causa.

Articolo 3

Costi relativi all'IPR

3.1 I costi relativi o connessi alla procedura di deposito, rilascio, mantenimento in vita ed ogni altra spesa relativa all'IPR di proprietà comune saranno ripartiti e sostenuti a seconda della percentuale di titolarità delle Parti.

3.2 Le parti concorderanno congiuntamente l'eventuale estensione dell'IPR in determinati paesi esteri, così come specificato all'art. 2 e suoi commi, che precede. Ciascuna parte avrà diritto di aderire a tale iniziativa ovvero di rinunciarvi, per tutti i paesi ovvero per uno o più di essi, comunicando la propria intenzione per iscritto, entro un termine utile a consentire all'altra parte di effettuare i necessari adempimenti interni, e per nessun motivo potrà opporsi all'estensione dell'IPR. In caso di mancata adesione di una delle parti all'estensione congiunta dell'IPR in determinati paesi esteri, l'altra parte potrà procedere autonomamente all'estensione a proprio esclusivo nome, spese e titolarità. La parte rinunciante si impegna sin da ora a sottoscrivere i documenti o atti che siano necessari all'altra parte per procedere all'estensione autonoma dell'IPR a proprio esclusivo nome nei predetti paesi esteri rinunciati dall'altra parte.

3.2.1 La parte che non ha partecipato alle spese di estensione e/o di prosecuzione e/o di mantenimento, e limitatamente a quei paesi, non potrà esercitare i diritti di cui all'art. 5.2 (sfruttamento dell'IPR).

3.2.2 In presenza di condizioni di necessità ed urgenza che possono incidere sulla gestione ottimale del brevetto, ciascuna parte potrà, previa formale autorizzazione dell'altra parte (anche tramite e-mail), compiere le operazioni che si rendano necessarie.

Articolo 4

Sviluppo dell'Invenzione

4.1. Eventuali ulteriori diritti di proprietà intellettuale derivanti da aggiornamenti tecnici e migliorie sull'oggetto dell'IPR che venissero sviluppati in futuro dalle Parti e/o da terzi all'uopo incaricati e che avessero i requisiti della brevettabilità, verranno condivisi fra le Parti in misura del relativo contributo inventivo apportato da ogni singola Parte e/o dagli eventuali terzi.

4.2. Le parti definiranno uno specifico addendum al presente contratto con le quote di contitolarità da individuare secondo l'apporto inventivo di ognuna delle Parti. La gestione di tali diritti di proprietà intellettuale sarà regolata da un accordo ad hoc da stipulare di volta in volta fra le Parti coinvolte.

Articolo 5

Sfruttamento dell'IPR

5.1 Ciascuna delle parti avrà mandato ad esplorare e negoziare potenziali strategie per lo sviluppo e la commercializzazione dell'IPR, dovrà operare secondo buona fede e correttezza seguendo le proprie procedure ed assicurando la necessaria riservatezza delle informazioni fornite nei suoi rapporti con i terzi per lo sfruttamento commerciale dell'IPR tramite l'individuazione di potenziali licenziatari e/o acquirenti, in Italia e in ogni altro Paese in cui l'IPR sia stato congiuntamente esteso. Resta evidentemente inteso che nessuna iniziativa potrà essere intrapresa senza aver preventivamente informato e sentite le Parti sulle attività avviate.

5.2 L'eventuale corrispettivo derivante dalle attività di utilizzazione e sfruttamento commerciale dell'IPR, comunque ottenuto, nonché del relativo know-how, sarà distribuito come segue:

- (a) in prima battuta le Parti dovranno recuperare tutte le spese di deposito, estensione e mantenimento dell'IPR nella misura pro quota rispettivamente sostenute;
- (b) una volta recuperate le predette spese, ciascuna delle parti percepirà per la rispettiva percentuale.

Articolo 6

Trasferimento pro-quota del IPR

6.1 Qualora una delle Parti intendesse trasferire la titolarità della propria quota dell'IPR ad un soggetto terzo, ne dovrà dare comunicazione alle altre Parti per iscritto, che avrà il diritto di opzione d'acquisto della quota dell'IPR allo stesso prezzo pattuito con il soggetto terzo. Il diritto d'opzione dovrà essere esercitato entro il termine di novanta (90) giorni dalla ricezione della comunicazione di cui sopra, pena la decadenza dal diritto.

Articolo 7

Responsabilità

7.1 Resta inteso che in caso di sviluppo e commercializzazione dell'IPR da parte di potenziali licenziatari e/o acquirenti, i rispettivi accordi dovranno essere negoziati in modo tale che gli eventuali danni derivanti dalle attività di sfruttamento commerciale dell'IPR dovranno essere

accollati ai predetti, tenendo così le Parti indenni da ogni responsabilità (compresi ed in particolare i danni a terzi derivanti da violazione di diritti di privativa altrui).

7.2 Resta peraltro inteso che ciascuna Parte sarà direttamente responsabile nei confronti dell'altra a titolo extracontrattuale, ai sensi degli artt. 2048 e 2049 c.c., per la violazione della riservatezza di cui al presente Contratto da parte di Personale Dipendente, di Collaboratori Accademici e/o Scientifici, Consulenti, Studenti ed altri soggetti terzi che a vario titolo entreranno in contatto con l'Invenzione.

Articolo 8

Confidenzialità

8.1 Ciascuna Parte si impegna, nel corso della durata del Contratto e dopo la sua cessazione, a mantenere confidenziali e a non rendere note, divulgare o comunicare a terzi le informazioni tecniche e commerciali inerenti la IPR e l'Invenzione fornite dall'altra Parte, senza la preventiva autorizzazione scritta della stessa. È tuttavia fatta salva la facoltà della Parte che realizza lo sfruttamento commerciale di rendere disponibili tali informazioni tecniche e commerciali ai licenziatari o sub-licenziatari sotto vincolo di segretezza e limitatamente allo scopo di utilizzazione commerciale dell'IPR.

8.2 Resta inteso che ciascuna Parte potrà avvalersi di Collaboratori Accademici e/o Scientifici, Consulenti e Studenti per lo sviluppo di aggiornamenti tecnici e migliorie sull'Invenzione, previa sottoscrizione di accordi specifici a tutela della confidenzialità dei dati da parte di ciascuno dei soggetti che entreranno a vario titolo in contatto con la Parte.

8.3 In nessun caso questo Contratto potrà imporre un vincolo di segretezza a terzi o Collaboratori Accademici e/o Scientifici, Consulenti e Studenti, in relazione ad informazioni che:

- a) erano di dominio pubblico al momento della trasmissione o che in seguito diventino di dominio pubblico senza rottura di questo accordo;
- b) erano conosciute e possa essere dimostrato che erano conosciute dalle Parti al momento della trasmissione;
- c) erano state sviluppate indipendentemente dalle Parti e possa essere dimostrato che erano state così sviluppate;
- d) diventino note, alle Parti, con mezzi legali, attraverso una fonte estranea senza rottura di questo accordo.

Articolo 9

Trattamento dati personali

9.1 I soggetti impegnati nella presente convenzione sono tenuti ad osservare le disposizioni del Regolamento UE 2016/679 sulla protezione dei dati e del ex d.lgs. n.196/2003 Codice in materia di protezione dei dati personali. I dati personali sono raccolti, registrati, riordinati, memorizzati nel rispetto dei principi dell'art. 5 del Regolamento UE 2016/679 e utilizzati per attività funzionali alla

stipulazione e alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti e per gli adempimenti di pubblicazione previsti dalla normativa vigente.

9.2 Titolari del trattamento dei dati sono:

L'Università degli Studi di Siena, rappresentata legalmente dal Magnifico Rettore;

L'Università degli Studi di Firenze, il cui Responsabile per la protezione dei dati è il Dirigente dell'Area Affari generali e legali, e-mail: privacy@adm.unifi.it;

L'Istituto per lo studio, la rete e la prevenzione oncologica ISPRO rappresentato legalmente dal Direttore Generale

L'informativa completa dell'Università di Firenze sulla protezione dei dati personali degli operatori di UNISI e ISPRO è disponibile al seguente link:

https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_TERZI.pdf.

<http://www.ispro.toscana.it/privacy>

9.3 La condizione legittimante la liceità del trattamento dati è quella prevista dal Regolamento UE 2016/679, all'art.6, paragrafo 1, lett. b) “il trattamento è necessario all'esecuzione di un contratto di cui l'interessato è parte o all'esecuzione di misure precontrattuali adottate su richiesta dello stesso”.

9.4 I dati personali non saranno trasferiti verso Paesi al di fuori dell'Unione Europea o Organizzazioni internazionali.

Articolo 10

Spese

10.1 Il presente contratto è soggetto ad imposta di bollo in caso d'uso (art. 24, Tariffa, Allegato A, Parte seconda -DPR 26 ottobre 1972, n. 642 e successive modificazioni) ed è assoggettato a registrazione in caso d'uso ai sensi dell'art. 1 della Tariffa - parte seconda allegata al D.P.R. 26 aprile 1986, n. 131 e successive modificazioni.

Articolo 11

Durata del Contratto

11.1 Il presente Contratto entrerà in vigore alla data della sua stipulazione e rimarrà in vigore fino allo scadere della copertura brevettuale dell'IPR.

Articolo 12

Forum competente

12.1 Per qualsiasi controversia eventualmente derivante o comunque connessa al presente Contratto sarà esclusivamente competente il Foro di Firenze

Articolo 13

Clausole finali

13.1 Il presente Contratto non può essere ceduto dalle Parti, salvo consenso scritto dell'altra Parte.

13.2 Le previsioni del presente Contratto costituiscono l'intero accordo tra le Parti ed annullano e sostituiscono qualsiasi accordo, intesa o patto, sia verbale che scritto intercorso tra di esse in merito all'oggetto dello stesso.

13.3 Qualsiasi accordo modificativo o estintivo del presente Contratto richiede la forma scritta, a pena di nullità.

13.4 Eventuali tolleranze, anche reiterate, da Parte di una delle Parti, di violazioni o inadempimenti dell'altra Parte non potranno costituire precedente né infirmare comunque la validità sia delle clausole disattese sia delle altre clausole del presente Contratto.

13.5 Qualsiasi comunicazione tra le Parti relativa al presente Contratto dovrà essere fatta per iscritto via fax, via mail o tramite raccomandata a.r. e utilizzando i seguenti dati:

Per UNISI

Liaison Office

Via Val di Montone, 1. – 53100 Siena

Mail: brevetti@unisi.it

Tel: 0577 235373 - 235374

Pec: rettore@pec.unisipec.it

Per ISPRO

Via Cosimo il Vecchio,2 - 50139 Firenze

Mail: segreteria.direzione@ispro.toscana.it

Tel: 055 32697830

Pec: ispro@postacert.it

Per UNIFI:

Unità funzionale Brevetti, Spin-off e Laboratori Congiunti

Viale Morgagni, 40 – 50134 Firenze

Mail: brevetti@unifi.it

Tel.: 055 2751920-21-22

Pec: ricerca.relint@pec.unifi.it

La comunicazione si intenderà effettuata alla data della ricezione.

Firme dei Rappresentanti Legali delle Parti

In fede, con la presente, i Rappresentanti Legali della Parti debitamente informati mettono in atto il presente Contratto.

Per UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA

Il Rettore Prof. Francesco Frati _____

Luogo e data: _____

Per l'ISPRO

Il Direttore Generale Prof. Gianni Amunni

Luogo e data: _____

Per UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

Il Rettore Prof. Luigi Dei _____

Luogo e data: _____

Allegato n. 1

Invenzione industriale dal titolo: "Sistema CRISPR-Cas per l'editing genomico"

La presente invenzione riguarda un sistema atto ad essere impiegato per operare modifiche all'interno di un genoma cellulare. In particolare l'invenzione riguarda un sistema "Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeat (CRISPR)-CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas)" mirato verso una sequenza genomica bersaglio in una cellula eucariotica nonché una particella virale comprendente detto sistema. L'invenzione riguarda altresì un procedimento che impiega il summenzionato sistema CRISPR-Cas o la summenzionata particella virale.

RIVENDICAZIONI

1. Sistema "Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeat (CRISPR)-CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas)" non presente in natura o ingegnerizzato mirato ad almeno una sequenza genomica bersaglio in una cellula bersaglio, il sistema comprendendo un vettore virale di espressione che comprende:

1) una sequenza nucleotidica codificante per un enzima endonucleasi atto a generare estremità coesive, detta sequenza nucleotidica essendo operativamente collegata ad una o più sequenze regolatrici situate sul vettore;

2) una sequenza nucleotidica codificante per una proteina atta a promuovere la morte cellulare, detta sequenza nucleotidica non essendo operativamente collegata ad alcuna sequenza regolatrice situata sul vettore;

3) una prima sequenza nucleotidica bersaglio e una seconda sequenza nucleotidica bersaglio rispettivamente situate a valle dell'estremità 3' e a monte dell'estremità 5' della sequenza nucleotidica codificante per la proteina atta a promuovere la morte cellulare, la prima sequenza nucleotidica bersaglio e la seconda sequenza nucleotidica bersaglio essendo entrambe situate a valle dell'estremità 3' di una sequenza nucleotidica Protospacer Adjacent Motif (PAM);

4) una sequenza nucleotidica codificante per un primo RNA guida (primo gRNA) operativamente collegata ad una o più sequenze regolatrici situate sul vettore, in cui detto primo gRNA comprende una prima sequenza nucleotidica scaffold atta a legare l'enzima endonucleasi ed una prima sequenza nucleotidica guida atta ad ibridarsi alla prima sequenza nucleotidica bersaglio; e

5) una sequenza nucleotidica codificante per un secondo RNA guida (secondo gRNA) operativamente collegata ad una o più sequenze regolatrici situate sul vettore virale di espressione, in cui detto secondo gRNA comprende una seconda sequenza nucleotidica scaffold atta a legare l'enzima endonucleasi ed una seconda sequenza nucleotidica guida atta ad ibridarsi alla seconda sequenza nucleotidica bersaglio, in cui la prima sequenza nucleotidica bersaglio corrisponde all'almeno una sequenza genomica bersaglio della cellula bersaglio a cui il sistema CRISPR-Cas è mirato.

2. Sistema CRISPR-Cas secondo la rivendicazione 1, in cui la prima sequenza nucleotidica bersaglio e la seconda sequenza nucleotidica bersaglio sono scelte in modo tale per cui le porzioni protrudenti a singolo filamento delle rispettive estremità coesive generate a seguito di taglio ad opera dell'enzima endonucleasi siano sequenze complementari.
3. Sistema CRISPR-Cas secondo la rivendicazione 1, che è mirato ad una prima sequenza genomica bersaglio e ad una seconda sequenza genomica bersaglio, in cui la prima sequenza genomica bersaglio corrisponde alla prima sequenza nucleotidica bersaglio e la seconda sequenza genomica bersaglio corrisponde alla seconda sequenza nucleotidica bersaglio.
4. Sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 3, in cui l'enzima endonucleasi è scelto dal gruppo che consiste di Cpf1 e suoi mutanti atti a legare sequenze PAM diverse.
5. Sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, in cui la proteina atta a promuovere la morte cellulare è l'enzima timidina chinasi.
6. Sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, in cui l'almeno una sequenza genomica bersaglio della cellula bersaglio a cui il sistema è mirato comprende una o più mutazioni geniche.
7. Sistema CRISPR-Cas secondo la rivendicazione 6, in cui la mutazione genica è scelta dal gruppo che consiste di mutazioni del gene TP53, mutazioni dei geni KRAS/BRAF, mutazioni del gene NRAS, mutazioni del gene EGFR nella regione che codifica per il dominio extracellulare del recettore, amplificazione del gene HER2, traslocazione EML4/ALK e mutazioni nei geni MET, PK3CA e ERB2, e qualsiasi loro combinazione.
8. Sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 7, in cui il vettore virale di espressione comprende inoltre una sequenza nucleotidica codificante per un enzima integrasi, la sequenza nucleotidica comprendendo una mutazione atta a sopprimere l'attività di detto enzima.
9. Sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, in cui la cellula bersaglio è una cellula eucariotica, preferibilmente una cellula umana.
10. Particella virale che comprende un sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9.
11. Particella virale secondo la rivendicazione 10, che è scelta dal gruppo che consiste di lentivirus, retrovirus, adenovirus o virus adeno-associati.
12. Particella virale secondo la rivendicazione 10 o 11, che comprende una proteina capsidica chimerica, detta proteina capsidica chimerica comprendendo un dominio atto a legarsi ad almeno un marcatore espresso sulla superficie della cellula bersaglio a cui il sistema CRISPR-Cas è mirato.²
13. Particella virale secondo la rivendicazione 11, in cui detto dominio è un anticorpo, un fattore di crescita o un ligando.
14. Particella virale secondo la rivendicazione 12 o 13, in cui detto marcatore è scelto dal gruppo che consiste della proteina CD5, CD19, CD20, CD23, CD46, BCR e qualsiasi loro combinazione.

15. Procedimento in vitro per promuovere l'apoptosi in una cellula bersaglio, detto procedimento comprendendo i passaggi di

- trasdurre la cellula bersaglio con un sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9 e/o con almeno una particella virale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 a 14, e porre la cellula trasdotta in condizioni di coltura atte a indurre l'espressione dell'enzima endonucleasi e del primo e secondo RNA guida (gRNA) e la formazione di un primo complesso macromolecolare comprendente l'enzima endonucleasi associato a detto primo gRNA e di un secondo complesso macromolecolare comprendente l'enzima endonucleasi associato a detto secondo gRNA.

16. Procedimento secondo la rivendicazione 15, in cui la proteina atta a promuovere la morte cellulare è l'enzima timidina chinasi.

17. Procedimento secondo la rivendicazione 16, comprendente inoltre il passaggio di mettere la cellula bersaglio a contatto con un substrato dell'enzima timidina chinasi, preferibilmente il ganciclovir.

18. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 15 a 17, in cui la cellula bersaglio è una cellula eucariotica, preferibilmente una cellula umana tumorale.

19. Cellula bersaglio isolata che comprende un sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9 e/o almeno una particella virale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 a 14.

20. Sistema CRISPR-Cas secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9 o particella virale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 a 14, per l'impiego come medicamento.

21. Sistema CRISPR-Cas o particella virale secondo la rivendicazione 20, per l'impiego nel trattamento terapeutico di una patologia scelta dal gruppo che consiste di leucemia linfatica cronica di tipo B, linfoma non Hodgkin, sindromi mielodisplastiche, neoplasie mieloproliferative, mieloma multiplo, leucemia mieloide acuta, leucemia linfoblastica acuta, carcinoma polmonare a cellule squamose, adenocarcinoma polmonare, tumore dell'ovaio, tumore del colon-retto, tumore dell'esofago, tumori della testa e del collo, tumore della laringe, tumore della cute, tumore del pancreas, tumore dello stomaco, tumore della prostata, tumore del fegato, tumore cerebrale, tumore della vescica, tumore della mammella, tumore dell'utero, sarcomi dei tessuti molli, tumore osseo, tumori endocrini e tumore della cervice uterina.