



# 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° 193 del 19/07/2018

<b>Oggetto:</b> Presa d'atto del contratto di cessione di proprietà intellettuale fra il Dr. S.Coticello ed ISPRO e adesione all'affidamento svolto dall'Università di Siena per il conferimento dell'incarico di deposito della domanda di brevetto "CRISPR/Cpf1 as a tool for locus specific delivery of suicide gene in cancers" allo Studio Jacobacci e Partners.		
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: 1.100,75

Conto Economico n. 3B02041601 (altri servizi non sanitari da privato)

Eseguibile a norma di Legge dal 19 LUG, 2018

Pubblicato a norma di Legge il 19 LUG, 2018

Inviato al Collegio Sindacale il 19 LUG, 2018

**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 GRT n. 490 del 7 maggio 2018 di parere favorevole sullo statuto e regolamento dell'ISPRO;

### Preso atto:

- del contratto di cessione di proprietà intellettuale tra il Dottore - inventore S. Conticello e l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica – ISPRO, documento allegato alla presente sotto lettera “A” quale parte integrante e sostanziale, col quale il ricercatore ha ceduto e trasferito a titolo definitivo, senza limitazione ad ISPRO il 35% dei Diritti IP dell'invenzione dal titolo: “CRISPR/Cpf1 as a tool for locus specific delivery of suicide gene in cancers”;
- dei contratti di cessione di proprietà intellettuale tra i Dottori co-inventori A. Renieri, F. Donati, F. Mari, F.T. Papa, F.C. Lorenzetti e l'Università degli Studi di Siena e tra la Dottoressa co-inventrice F. Niccheri e l'Università degli Studi di Firenze (rispettivamente allegati alla presente sotto lettera “B” e “C”);
- preso atto della valutazione positiva all'Invention disclaimer del Direttore Generale di ISPRO trasmessa il 14 giugno 2018 e protocollata col n. 1796/2018;
- ravvisata la volontà degli enti di procedere con il deposito della domanda del brevetto “CRISPR/Cpf1 as a tool for locus specific delivery of suicide gene in cancers”;
- rilevato che sulla base della cessione suddetta, l'Università degli Studi di Siena avendo la quota maggioritaria dei diritti intellettuali si è fatta carico di individuare idoneo studio cui affidare l'incarico di preparazione e deposito della domanda di brevetto, e a seguito di valutazione comparativa di n. 4 (quattro) preventivi per la scrittura ed il deposito del brevetto, è emerso che lo studio professionale idoneo per l'effettuazione dell'attività di cui sopra è stato individuato nello studio di Jacobacci e Partners;
- ritenuto pertanto di aderire all'affidamento dell'incarico, per quanto di competenza di ISPRO, allo studio Jacobacci e Partners per un importo presunto di € 1.100,75 (euro millecento/75) pari al 35% del preventivo inviato all'Università degli Studi di Siena;
- di iscrivere la spesa di € € 1.100,75 (euro millecento/75) sul conto economico 3B02041601 altri servizi non sanitari da privato;
- dato atto che trattasi di una spesa non ricorrente e di carattere straordinario, e che pertanto non risulta inserita nel bilancio preventivo 2018 dell'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica;

**Ritenuto** di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile per conferire in tempi brevi l'incarico per la parte di competenza dell'Istituto allo studio Jacobacci e Partners;

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) prendere atto del contratto di cessione di proprietà intellettuale tra il Dottore - inventore S. Conticello e l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica – ISPRO, documento allegato alla presente sotto lettera “A” quale parte integrante e sostanziale, col quale il ricercatore ha ceduto e trasferito a titolo definitivo, senza limitazione ad ISPRO il 35% dei Diritti IP dell'invenzione dal titolo: “CRISPR/Cpf1 as a tool for locus specific delivery of suicide gene in cancers”;
- 2) di prendere atto dei contratti di cessione di proprietà intellettuale tra i Dottori co-inventori A. Renieri, F. Donati, F. Mari, F.T. Papa, F.C. Lorenzetti e l'Università degli Studi di Siena e tra la Dottoressa co-inventrice F. Niccheri e l'Università degli Studi di Firenze (agli atti);
- 3) di prendere atto della valutazione positiva all'Invention disclaimer del Direttore Generale di ISPRO trasmessa il 14 giugno 2018 e protocollata col n.1796/2018;
- 4) di prendere atto che, a seguito di valutazione comparativa di n. 4 (quattro) preventivi per la scrittura ed il deposito del brevetto, l'Università degli Studi di Siena ente avente la quota maggioritaria dei diritti intellettuali ha affidato l'incarico allo studio professionale Jacobacci e Partners;
- 5) di prendere atto che il costo pari ad € 1.100,75 (euro millecento/75) verrà registrato sul conto economico 3B02041601 (altri servizi non sanitari da privato);
- 6) 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 per l'attribuzione dell'incarico di cui sopra;
- 7) 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



**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;
- S.O.C. Contabilità Generale e Piano d'Investimenti Azienda USL Toscana Centro

207.411 N

## CONTRATTO DI CESSIONE DI PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Tra

Il Dott. S. Conticello nato a Catania il 14/08/71 residente in  
Via Egisto Fabbrì 5, Codice Fiscale: CNTSVS 71M14 GSTII in  
servizio presso ISPRO - Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica -  
Dipartimento CRL  
(di seguito, definito "Ricercatore")

e

L' ISPRO - Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica, avente sede in Via  
Cosimo il Vecchio, 2 – 50139 Firenze - Codice Fiscale e Partita IVA 05872050488 – nella  
persona del Direttore Generale Dott. Ammonì Gianni

(di seguito, definito anche "ISPRO")

(congiuntamente definite le "Parti")

### Premesso che

- (a) Il Ricercatore è titolare dei diritti di proprietà industriale o intellettuale avente ad oggetto l'Invenzione così come descritta nell'Allegato A, parte integrante dello stesso Contratto, dal titolo: "**CRISPR/Cpf1 as a tool for locus specific delivery of suicide gene in cancer**". Tale risultato inventivo suscettibile di brevettazione è scaturito nell'ambito dell'attività di ricerca istituzionale del personale dipendente di UniSi Alessandra Renieri, Francesco Donati, Francesca Mari, Filomena Tiziana Papa, Flaminia Clelia Lorenzetti e del personale UniFi: Francesca Niccheri e con il contributo inventivo del Ricercatore.
- (b) L'ISPRO, può svolgere attività di gestione e di sfruttamento della proprietà intellettuale ed industriale sviluppata al proprio interno, anche attraverso il supporto dell'Ufficio per la Valorizzazione della Ricerca Farmaceutica e Biomedica (UVaR).
- (c) L'Università degli Studi di Siena, per mezzo della Commissione Brevettazione e Proprietà Intellettuale, ha dato parere positivo all'acquisizione a titolo gratuito delle quote dei diritti di proprietà intellettuale dei co-inventori Alessandra Renieri, Francesco Donati, Francesca Mari, Filomena Tiziana Papa, Flaminia Clelia Lorenzetti ed espresso la volontà di procedere al deposito della domanda di brevetto.
- (d) L'Università degli Studi di Firenze, per mezzo della Commissione Brevettazione e Proprietà Intellettuale, ha dato parere positivo all'acquisizione a titolo gratuito della quota dei diritti di proprietà intellettuale dell'inventrice Francesca Niccheri.
- (e) Il Ricercatore è interessato a cedere i diritti di proprietà intellettuale o industriale di cui al precedente comma (a) all' ISPRO alle condizioni ed ai termini di seguito definiti.

BOLLO ASSOLTO IN MODO VIRTUALE  
AUTORIZZAZIONE AGENZIA DELLE ENTRATE  
FIRENZE 3  
PROT. N° 51765 DEL 7/11/2008

SC

(f) Le quote di diritti di proprietà intellettuale di cui al precedente comma (a) risultano ripartite nel seguente modo:

- e1: Alessandra Renieri 35%
- e2: Silvestro Conticello 35%
- e3: Francesco Donati 10%
- e4: Francesca Mari 5%
- e5: Filomena Tiziana Papa 5%
- e6: Flaminia Clelia Lorenzetti 5%
- e7: Francesca Niccheri 5%

**Tanto premesso, le Parti convengono che**

1. PREMESSE

1.1 Le Premesse e l'allegato A costituiscono parte integrante e sostanziale del presente contratto.

2. DEFINIZIONI

2.1 In aggiunta alle definizioni altrove contenute nel presente contratto, i seguenti termini assumeranno il significato di seguito indicato:

- i. **"Accordi di Trasferimento"**: si intende qualsiasi contratto per mezzo del quale ISPRO trasferisce a terzi, in tutto o in parte, a qualsivoglia titolo e in qualsivoglia forma, i Diritti IP o i Brevetti ISPRO (tra i quali, a titolo esemplificativo, contratti di licenza, contratti di cessione a titolo definitivo, contratti di opzione, contratti di co-titolarietà, contratti costitutivi di diritti reali nonché *material transfer agreement*, accordi di ricerca e sviluppo, accordi di collaborazione aventi ad oggetto il trasferimento di diritti di proprietà intellettuale ed industriale, ecc.).
- ii. **"Attività di Ricerca"** si intende l'attività di ricerca scientifica svolta dai Ricercatori nel corso del loro rapporto di collaborazione o di lavoro subordinato con l'ISPRO.
- iii. **"Brevetti ISPRO"**: si intendono le domande di brevetto, i brevetti concessi e le eventuali quote di co-titolarietà 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 dai Risultati ceduti all' ISPRO da parte del Ricercatore in base al presente Contratto e depositati dall' ISPRO medesima.
- iv. **"Contratto"**: si intende il presente accordo, comprensivo delle premesse e dell'Allegato A.
- v. **"Diritti IP"** si intendono i diritti di proprietà industriale ed intellettuale conseguiti dai Ricercatori nel corso dell'Attività di Ricerca di cui all'Allegato A al Contratto,

SC



che vengono ceduti all' ISPRO ai sensi del Contratto, e che possono includere: (i) domande di brevetto, brevetti concessi, 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 (di seguito, "**Brevetti dei Ricercatori**"), e/o (ii) i risultati scientifici, le informazioni, i dati, le invenzioni, i modelli, le metodologie, i procedimenti, il know how, per il quale non è stata ancora depositata la relativa domanda di brevetto, in Italia o all'estero (di seguito, "**Risultati**"), e/o (iii) i modelli di utilità, modelli o disegni industriali, nuove varietà vegetali, topografie dei prodotti a semiconduttori, software, banche dati, testi e altre opere dell'ingegno, segni distintivi, inclusi marchi e domain names (di seguito, "**Altri diritti IP**"). I Diritti IP potranno consistere anche in quote di co-titolarità dei Diritti IP di proprietà del Ricercatore.

- vi. "**Proventi**" si intendono i proventi derivanti dallo sfruttamento economico dei Diritti IP o dei Brevetti ISPRO in base agli Accordi di Trasferimento, al netto dei costi sostenuti dall' ISPRO per il deposito, il mantenimento, la gestione, incluse le spese legali e fiscali, e lo sfruttamento economico dei Diritti IP o dei Brevetti ISPRO.

### 3. OGGETTO DEL CONTRATTO

- 3.1 Il Ricercatore, per mezzo del presente Contratto, a fronte dei corrispettivi di cui al successivo art. 6, cede e trasferisce a titolo definitivo, senza limitazione, alla ISPRO, che accetta, il 35% dei Diritti IP, con i relativi diritti patrimoniali, gli obblighi e gli oneri che ne conseguono, alle condizioni ed ai termini di cui al seguente art. 4.
- 3.2 Per il restante 65% dei Diritti IP, con i relativi diritti patrimoniali, gli obblighi e gli oneri che ne conseguono sono detenuti dai co-inventori Alessandra Renieri, Francesco Donati, Francesca Mari, Filomena Tiziana Papa, Flaminia Clelia Lorenzetti, Francesca Niccheri.

### 4. OBBLIGHI DELLE PARTI

- 4.1 A seguito della cessione dei Diritti IP all' ISPRO di cui al precedente art. 3.1, il Ricercatore collaborerà con ISPRO al fine di fornire ogni materiale, informazione e dato necessario o utile per l'eventuale deposito da parte dell' ISPRO, ove possibile, dei relativi Brevetti ISPRO o per la tutela e protezione degli altri diritti IP nelle forme consentite dalla legge, e/o, in ogni caso, per l'eventuale sfruttamento economico da parte dell' ISPRO dei Diritti IP e dei Brevetti ISPRO sopra menzionati.
- 4.2 L' ISPRO si occuperà, a propria discrezione, della gestione dei Diritti IP ivi inclusa, tra l'altro, la prosecuzione ed il mantenimento dei Brevetti del Ricercatore, e della gestione dei Brevetti ISPRO, con il supporto dell'Ufficio per la Valorizzazione della Ricerca Farmaceutica e Biomedica (UVaR).

### 5. SFRUTTAMENTO DEI RISULTATI E DEI BREVETTI

- 5.1 L'ISPRO, avrà mandato ad esplorare e negoziare potenziali strategie per lo sviluppo e la commercializzazione dell'IPR seguendo le proprie procedure per lo sfruttamento commerciale dell'IPR di stipulare con terzi accordi di collaborazione tramite

sc



l'individuazione di potenziali licenziatari e/o acquirenti, in Italia e in ogni altro Paese in cui l'IPR sia stato congiuntamente esteso.

5.2 Resta evidentemente inteso che nessuna iniziativa potrà essere intrapresa senza aver preventivamente informato e sentito il parere dei titolari del restante 65% dei Diritti IP.

5.3 Il Ricercatore collaborerà con l'ISPRO e gli uffici regionali di riferimento nel trasferimento a terzi dei Diritti IP o dei Brevetti ISPRO al fine di fornire all' ISPRO, o direttamente al terzo se richiesto dall' ISPRO, tutte le informazioni che gli venissero richieste.

## 6. CORRISPETTIVI - RIMBORSO

6.1 A fronte della cessione in favore dell' ISPRO dei Diritti IP di cui al precedente art. 3.1 nonché degli altri obblighi assunti dal Ricercatore di cui al presente Contratto, i proventi derivanti dallo sfruttamento dei Brevetti, al netto dei costi sostenuti per l'espletamento di tutti gli adempimenti amministrativi per il rilascio del brevetto, nonché per il mantenimento della copertura brevettale e per tutte le attività accessorie, saranno ripartiti, secondo i seguenti termini e condizioni:

a) 50% all'ISPRO;

b) 50% al Ricercatore secondo quanto comunicato nella Richiesta di protezione relativa all'Invenzione,

## 7. INFORMAZIONI CONFIDENZIALI

7.1 Il Ricercatore si impegna a garantire la massima riservatezza riguardo le informazioni, i dati, i metodi di analisi, le ricerche, i materiali relativi, derivanti o connessi ai Diritti IP, nonché nell'esecuzione degli obblighi di cui al presente Contratto (di seguito, "Informazioni Confidenziali").

7.2 Il Ricercatore si impegna pertanto a non divulgare le suddette Informazioni Confidenziali a terzi e ad utilizzarle esclusivamente per l'esecuzione delle attività e degli obblighi di cui al presente Contratto e di astenersi da ogni azione che possa nuocere alla brevettabilità dei Risultati.

7.3 Gli obblighi di cui al presente art. 7 permangono a carico del Ricercatore anche successivamente alla cessazione del Contratto per qualsivoglia causa intervenuta. Essi cesseranno di essere efficaci solo allorché le Informazioni Confidenziali diventeranno di pubblico dominio per fatti non imputabili al Ricercatore o a seguito di ordine delle autorità competenti.

## 8. PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE – DICHIARAZIONI PUBBLICHE

8.1 Qualora il Ricercatore intenda procedere ad una qualsivoglia pubblicazione scientifica o dichiarazione pubblica, ivi incluso il *press release* che riguardi i Risultati o la connessa Attività di Ricerca, dovrà darne comunicazione scritta alla ISPRO, allegando bozza della proposta pubblicazione o della dichiarazione, al fine di ottenere il preventivo consenso scritto di quest'ultima alla pubblicazione medesima.

8.2 Qualora l' ISPRO, entro 30 (trenta) giorni dal ricevimento della richiesta da parte del Ricercatore di cui al precedente art. 8.1, non rifiuti motivatamente il proprio consenso, la predetta richiesta si intenderà approvata.

9. DIVIETO DI CESSIONE DEL CONTRATTO E DEGLI OBBLIGHI CONTRATTUALI

9.1 Il Ricercatore non potrà cedere in alcun modo, in tutto o in parte, diritti o obblighi derivanti dal Contratto, salvo previo consenso scritto di ISPRO.

9.2 ISPRO avrà facoltà di stipulare contratti di cessione sui diritti derivanti dal Contratto, dandone comunicazione scritta al Ricercatore.

10. RISOLUZIONE DEL CONTRATTO

10.1 ISPRO avrà facoltà di risolvere il presente Contratto di diritto ex art. 1456 del codice civile mediante dichiarazione da inviarsi con lettera raccomandata A/R al Ricercatore qualora il Ricercatore violi gli obblighi contrattuali e/o le garanzie previsti a suo carico nei seguenti articoli del Contratto: 3.1, 4.1, 5.2, 7.1, 7.2, 8.1, 9.1.

10.2 È fatto salvo, in ogni caso, il diritto al risarcimento degli eventuali danni ed ogni altro rimedio di legge.

11. DIRITTO DI RECESSO

11.1 ISPRO avrà facoltà in ogni momento di recedere dal presente Contratto, senza che a fronte di tale recesso possa esserle richiesto risarcimento od indennizzo alcuno, a mezzo invio di raccomandata A/R, con preavviso di 30 (trenta) giorni.

12. COMUNICAZIONI

Tutte le comunicazioni richieste o permesse dal presente Contratto dovranno essere scritte e recapitate tra le Parti mediante raccomandata A/R o fax o posta elettronica ai seguenti indirizzi:

Per il Ricercatore

Dott. Conticello Silvestro

Telefono: 055.7944565

E-mail: S. CONTICELLO  
@ISPRO.TOSCANA.IT

ISPRO

Segreteria di Direzione –Attività Integrate di  
Segreteria ISPRO

Via Cosimo il Vecchio, 2  
50139 Firenze  
tel. 055.32697830  
fax. 055. 32697984  
cell. 335 1200818

e mail: [segreteria.direzione@ispro.toscana.it](mailto:segreteria.direzione@ispro.toscana.it)

13. GARANZIE

13.1 Il Ricercatore dichiara e garantisce di essere titolare di ogni diritto di utilizzazione e di sfruttamento economico relativo ai Diritti IP che viene trasferito ad ISPRO in base al Contratto e di poterne disporre liberamente, anche ai sensi dell'art. 65, comma 5, del Codice di Proprietà Intellettuale (d.lgs. 10 febbraio 2005, n. 30).

13.2 Il Ricercatore dichiara e garantisce che ISPRO, a seguito della cessione di cui al precedente art. 3.1, potrà disporre liberamente dei Diritti IP e che sugli stessi non esiste e non esisterà alcun accordo con terzi avente ad oggetto i diritti sui predetti Diritti IP trasferiti ad ISPRO, o che, in ogni caso, possa ostacolare ISPRO in qualsiasi

SC

modo nell'esercizio esclusivo degli stessi, nel diritto di depositare i Brevetti ISPRO e nella facoltà dell' ISPRO di stipulare Accordi di Trasferimento.

14. LEGGE APPLICABILE - FORO COMPETENTE ESCLUSIVO

14.1 Il presente Contratto è disciplinato dalla legge italiana.

14.2 Tutte le controversie relative all'interpretazione od esecuzione del presente Contratto saranno devolute alla competenza esclusiva del Foro di Firenze, con espressa rinuncia ad ogni altro Foro previsto dalla legge.

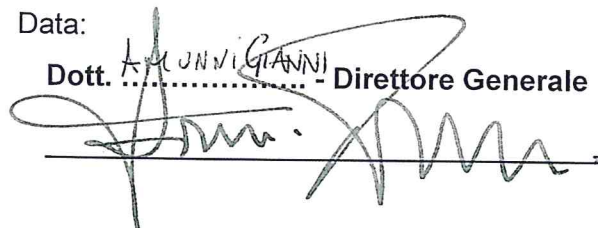
15. DISPOSIZIONI FINALI

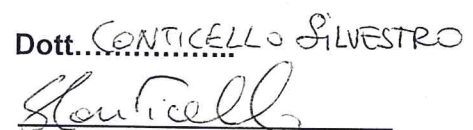
15.1 Il presente Contratto ed il suo Allegato A contengono nella loro interezza gli accordi intervenuti fra le Parti sulla materia che ne è oggetto ed annulla e sostituisce ogni precedente intesa verbale o scritta intervenuta in proposito prima della sottoscrizione del Contratto. Eventuali modifiche al Contratto dovranno essere concordate per iscritto tra tutte le Parti.

15.2 Il mancato esercizio di una delle Parti dei diritti o delle facoltà di cui al presente Contratto non costituisce, né potrà essere considerata, come rinuncia ad essi o rinuncia alla futura osservanza degli stessi; né la rinuncia scritta ad un qualsiasi termine, clausola, condizione o previsione comporterà la rinuncia di un qualsiasi altro termine, clausola, condizione o previsione.

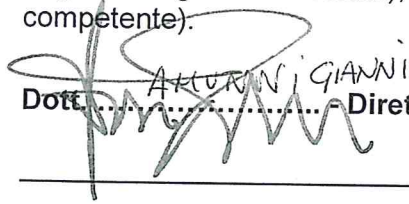
15.3 Qualora una clausola del presente Contratto sia considerata nulla od inefficace da parte di qualsiasi ente, organo, collegio arbitrale, amministrazione e tribunale, tale clausola sarà considerata scindibile dalle altre clausole del presente Contratto e sarà sostituita da una previsione valida ed efficace che abbia, per quanto possibile, lo stesso effetto per tutte le Parti.

Data:

Dott. ALONNIGIANNI - Direttore Generale  


Dott. CONTICELLO SILVESTRO  


Ai sensi e per gli effetti degli artt. 1341 e 1342 cod. civ., entrambe le Parti dichiarano che il presente contratto è stato specificamente e concordemente negoziato, e che in ogni caso si approvano esplicitamente le clausole di cui ai paragrafi: 7 (Informazioni Confidenziali); 8 (Pubblicazioni Scientifiche – Dichiarazioni Pubbliche); 9 (Divieto di Cessione del Contratto e degli Obblighi Contrattuali); 11 (Diritto di Recesso) e 14 (Legge Applicabile - Foro competente).

  
Dott. ACCORINI GIANNI Direttore Generale

  
Dott. SILVESTRO CONTICELLO

BOLLO ASSOLTO IN MODO VIRTUALE  
AUTORIZZAZIONE AGENZIA DELLE ENTRATE  
FIRENZE 3  
PROT. N° 51765 DEL 7/11/2008

## Allegato A

### CRISPR/Cpf1 as a tool for locus specific delivery of suicide gene in cancer

Genetic alterations are at the basis of cancer development, and the specific alterations determine the evolution of the tumor.

Some alterations are known to be characteristic of a specific tumor type. For example in B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL), the most common type of leukemia in adults (5-15 cases in 100.000), the prognosis of the patients is dependent on the genetic changes within the neoplastic cellular population. Among the most common genetic changes are deletions of part of the short arm of chromosome 17, which include the cell cycle regulating protein p53, or p53 point mutations. P53 mutations are indeed seen in about 10% of patients at the time of initial diagnosis and lead to an aggressive and often refractory disease course with poor response to therapies, probably due to a selection of TP53-mutated chemotherapy-refractory clones.

We present a successful example of transformative gene-based medicines using CRISPR/Cpf1 for locus specific delivery of suicide gene and lymphocytes successfully isolated from CLL patients.

We have designed and built plasmid construct encoding Cpf1 and an sgRNA specific for the genomic region encompassing the patient-specific *TP53* mutation. The sgRNA/Cpf1 ribonucleoprotein induces double-strand breaks on the p53 mutated allele and insert a genetic cassette placing coding sequence of a suicide gene, the Thymidine Kinase (TK) gene, in frame with the p53 coding sequence. Subsequent administration to patients of TK substrate Ganciclovir (a commercial anti-viral drug) is expected to kill genetically modified cancer cells without affecting normal leukocytes.

The delivery of the sgRNA/Cpf1 and of the genetic cassette will be obtained through integration-deficient lentiviral particles engineered to target cells bearing specific antigens CD20(+)/CD5(+) that characterize the cancer cell population.

In vitro study on HEK293 cells containing a cassette of mutated gene transfected with construct showed that cells correctly acquire the suicide gene.

The image shows three handwritten signatures in black ink. One signature is at the top, another is larger and more complex in the middle, and a third is smaller and more stylized to the right.