



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° 79 del 07/03/2019

Oggetto: Approvazione del testo di contratto di cessione di proprietà intellettuale fra il Dr. S. Conticello ed ISPRO, 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'Azienda Ospedaliera Senese e adesione all'affidamento svolto dall'Università di Siena per il conferimento dell'incarico di deposito della domanda di brevetto per l'invention disclosure dal titolo "CRISPR/Cas9 as a tool for therapeutic intervention in Alport Syndrome, Pompe disease, Rett Syndrome, and Parkinson Disease".		
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. 2		

IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE



Conti Economici			
Spesa	Descrizione Conto	Codice Conto	Anno Bilancio
€ 2.767,06	"Altri servizi non sanitari da privato"	3B02041601	2019

Eseguibile a norma di Legge dal 07 MAR. 2019

Pubblicato a norma di Legge il 07 MAR. 2019

Inviato al Collegio Sindacale il 07 MAR. 2019

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 Cas9 per introdurre mediante virus AAV acidi nucleici per la riparazione di specifiche mutazioni patogenetiche;

Premesso che:

- in data 5 ottobre 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 del livello avanzato di sviluppo della tecnologia (sperimentazione preclinica in vivo), ritenendo che il deposito della domanda di brevetto italiano possa rappresentare la miglior strategia per la salvaguardia della data di priorità oltre alla possibilità di ricevere l'European Search Report (ESR) (documento agli atti);
- l'invenzione in oggetto vede il contributo inventivo della Prof.ssa A. Renieri, della Dott.ssa I. Meloni, del Dott. F. Donati, del Dott. S. Daga, della Dott.ssa S. Croci e del Dott. D. Lopercolo per l'UNISI, della Dott.ssa A.M. Pinto per L'AOUSenese e del Dott. S. Conticello per ISPRO che hanno sviluppato congiuntamente un trovato riferito a CRISPR/Cas9;
- il Dr. S. Conticello ricercatore della S.C. Core Research Laboratory di ISPRO, che detiene il 25% dell'invenzione in oggetto intende cedere la proprietà intellettuale a questo Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica;
- in data 1° ottobre 2018 l'inventore Silvestro Conticello ha trasmesso l'Invention disclaimer alla Direzione Aziendale, documento col quale richiede la valutazione ai fini dell'eventuale presa in carico da parte dell'Istituto dell'invenzione e di successivo deposito di domanda di brevetto;
- la Direzione Sanitaria di ISPRO, avendo preso visione della lettera di invention disclaimer alla tutela della suddetta invenzione tramite opportuna richiesta di brevetto, "*visto l'argomento in linea con la ricerca svolta nel laboratorio CRL-ITT e i risultati incoraggianti*", con nota protocollo n. 2422 dell'11 ottobre 2018 (agli atti), ha espresso parere positivo;
- il contributo inventivo per l'ottenimento dell'invenzione degli inventori sarà regolarmente ceduto alle rispettive aziende di appartenenza e pertanto i diritti di proprietà sull'invenzione saranno così ripartiti: 70% Università degli Studi di Siena, 25% Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica e 5% Azienda Ospedaliera Senese;

Ravvisata la volontà degli enti al fine di tutelare l'invenzione in oggetto mediante deposito della domanda congiunta di brevetto presso il Ministero dello Sviluppo economico;

Ritenuto, pertanto, opportuno sottoscrivere apposito 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 cederà e trasferirà a titolo definitivo, senza limitazione ad ISPRO il 25% dei Diritti IP dell'invenzione dal titolo: “CRISPR/Cas9 as a tool for therapeutic intervention in Alport Syndrome, Pompe disease, Rett Syndrome, and Parkinson Disease”;

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

Considerato che sulla base della percentuale sui diritti di proprietà intellettuale l'Università degli Studi di Siena, che detiene la quota maggioritaria, si è fatta carico di individuare idoneo studio cui affidare l'incarico di preparazione e deposito della domanda di brevetto, individuato dalla stessa nello Studio di Jacobacci e partners;

Valutato, pertanto, partecipare direttamente alla quota parte di spettanza attraverso l'adesione all'affidamento dell'incarico, per quanto di competenza di ISPRO, allo studio Jacobacci e Partners per un importo presunto di € 2.767,06 (euro duemilasettecentosessantasette/06) pari al 25% del preventivo inviato all'Università degli Studi di Siena e agli atti di questo Istituto;

Ritenuto, pertanto, di iscrivere la spesa di € 2.767,06 (euro duemilasettecentosessantasette/06) 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 2019 dell'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica;

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:

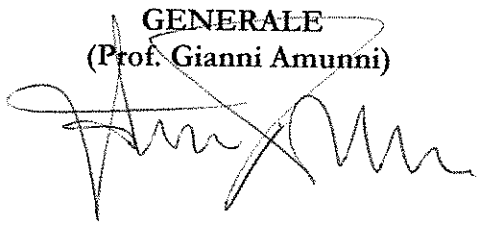
1) di approvare il testo del contratto di cessione di proprietà intellettuale tra il Dottore - inventore S. Conticello e l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica – ISPRO, documento allegato alla presente sotto lettera “A” quale parte integrante e sostanziale;

2) di approvare il testo di accordo di condivisione del brevetto e sfruttamento commerciale dell'IPR tra Università degli Studi di Siena, l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologia e l'Azienda Ospedaliera Senese per regolamentare diritti e responsabilità in merito all'invenzione, documento allegato alla presente sotto lettera “B” quale parte integrante e sostanziale;

- 3) di affidare l'incarico di preparazione e deposito della domanda di brevetto allo studio professionale Jacobacci e Partners;
- 4) di dare atto che il costo pari ad € 2.767,06 (euro duemilasettecentosessantasette/06) dell'incarico di cui al punto 3) verrà registrato sul conto economico 3B02041601 (altri servizi non sanitari da privato);
- 5) Di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile;
- 6) 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	Contratto di cessione di proprietà intellettuale tra S. Conticello e ISPRO	pag. 8
Allegato B	Contratto di condivisione di brevetto e sfruttamento UNISI, ISPRO, AOU Senese	pag. 9

STRUTTURE AZIENDALI DA PARTECIPARE:

- Direzione Sanitaria
- S.C. Core Research Laboratory
- 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

CONTRATTO DI CESSIONE DI PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Tra

Il Dott. Silvestro Conticello nato a Catania il 14/08/1971 residente in Firenze Via Fabbri n.5, Codice Fiscale: CNT SVS 71 M 14 C 351 I in servizio presso ISPRO - Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica - S.C. Core Research Laboratory.
(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 94158910482 e Partita IVA 05872050488 nella persona del Direttore Generale Prof. Gianni Amunni.

(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/Cas9 as a tool for therapeutic intervention in Alport Syndrome, Pompe disease, Rett Syndrome, and Parkinson Disease"**. Tale risultato inventivo suscettibile di brevettazione è scaturito nell'ambito dell'attività di ricerca istituzionale del personale dipendente di UNISI, di ISPRO e dell'AOUSenese, che l'invenzione in oggetto vede il contributo inventivo Prof.ssa A. Renieri, della Dott.ssa A.M. Pinto, della Dott.ssa I. Meloni, del Dott. S. Conticello, del Dott. F. Donati, del Dott. S. Daga, della Dott.ssa S. Croci e del Dott. D. Lopergolo.
- (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) della Regione Toscana.
- (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, Ilaria Meloni, Sergio Daga, Susanna Croci e Diego Lopergolo ed espresso la volontà di procedere al deposito della domanda di brevetto.
- (d) L'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, 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 Anna Maria Pinto.

- (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.
- (f) Le quote di diritti di proprietà intellettuale di cui al precedente comma (a) risultano ripartite nel seguente modo:
 - e1: Alessandra Renieri 25%
 - e2: Silvestro Conticello 25%
 - e3: Francesco Donati 25%
 - e4: Anna Maria Pinto 5%
 - e5: Ilaria Meloni 5%
 - e6: Sergio Daga 5%
 - e7: Susanna Croci 5%
 - e8: Diego Lopercolo 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”** s'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, 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-titolarietà 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, all'ISPRO, che accetta, il 25% 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, Anna Maria Pinto, Ilaria Meloni, Sergio Daga, Susanna Croci e Diego Lopercolo.

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 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 75% 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 s'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 s'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. Silvestro Conticello

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

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 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:

Prof. Gianni Amunni Direttore Generale

Dott Silvestro Conticello

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).

Prof. Gianni Amunni

Dott. Silvestro Conticello

Direttore Generale ISPRO

Allegato A

CRISPR/Cas9 as a tool for therapeutic intervention in Alport Syndrome, Pompe disease, Rett Syndrome, and Parkinson Disease.

CRISPR/Cas9 technology is an innovative tool developed in the last years that allows cutting the genome with high specificity to mediate the modification of the selected genomic region. This technology is extremely flexible and it can be adapted to different needs, including substitution of a mutated sequence with the wild type counterpart. In this context, we envisage a specific therapeutic application of this technology for rare monogenic disorders such as Rett syndrome, Alport syndrome, Parkinson disease (limited to genetic forms) and Pompe disease. In these conditions the substitution of the mutated allele with the wild type sequence specifically in the affected tissues (brain for Rett and Parkinson, kidney for Alport syndrome and muscle for Pompe disease) is expected to be curative provided a sufficient number of cells can be corrected. In these conditions, the CRISPR/Cas9 technology will be thus used to specifically induce double strand breaks on the mutated allele and mediate its partial substitution by homologous directed repair with the wild type sequence.

Delivery of the therapeutic CRISPR/Cas9 specifically to the relevant cells is a central point. In these respects, the best option is the use of Adeno-Associated Viruses (AAVs). Adeno-associated viral vectors are commonly used for *in vivo* gene delivery due to the range of serotypes allowing preferential infection of certain tissues. In particular, AAV9 serotype demonstrated higher efficiency in infecting all major organs and crossing the blood-brain barrier while AAV2 serotype has been demonstrated to have higher infection efficacy in kidney parenchyma. Moreover, AAVs lack immunogenicity and are non-pathogenic even in the wild-type state, thus representing the safer available option for viral gene delivery.

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'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

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"

e

L'Azienda Ospedaliera Università Senese, con sede in Strada delle Scotte, n. 14 – 53100 Siena, C.F 00388300527, in persona del Direttore Generale Valtere Giovannini, di seguito denominata "AOUS",

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

Premesso che:

- (a) la Prof.ssa Alessandra Renieri, il Dott. Francesco Donati, la Dott.ssa Susanna Croci e il Dott. Sergio Daga, la Dott.ssa Ilaria Meloni, il Dott. Diego Lopergolo, il Dott. Silvestro Conticello e la Dott.ssa Anna Maria Pinto (Dirigente Medico presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese) hanno sviluppato un'invenzione denominata provvisoriamente "CRISPR/Cas9 as a tool for therapeutic intervention in Alport Syndrome, Pompe disease, Rett Syndrome, and Parkinson Disease" (in seguito "Invenzione") meglio descritta 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 25% della titolarità;
 - Dott. Francesco Donati, dottorando di UNISI, è riconosciuto il 25% della titolarità;
 - Dott.ssa. Susanna Croci, dottoranda di UNISI, è riconosciuto il 5% della titolarità;
 - Dott. Sergio Daga, dottorando di UNISI, è riconosciuto il 5% della titolarità;
 - Dott.ssa. Ilaria Meloni, ricercatrice di UNISI, è riconosciuto il 5% della titolarità;
 - Dott. Diego Lopergolo, specializzando in medicina di UNISI, è riconosciuto il 5% della titolarità;
 - Dr. Silvo Conticello, dipendente di ISPRO, è riconosciuto il 25 % della titolarità;
 - Dott.ssa Anna Maria Pinto, Dirigente Medico presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, è riconosciuto il 5% della titolarità;
- (c) le Parti intendono depositare a nome congiunto una Domanda di Brevetto (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 70% per UNISI, 25% per ISPRO e 5% per AOUS.

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 con-titolarità 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:

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

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

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese rappresentato legalmente dal Direttore Generale

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

<https://www.unisi.it/ateneo/adempimenti/privacy>

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

<http://www.ao-siena.toscana.it/index.php/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 accordo è soggetto a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.P.R. 26.04.1986 n. 131 e successive modifiche, a cura e spese della parte richiedente.

Il presente atto è soggetto ad imposta di bollo ai sensi del D.P.R n. 642/1972 e s.m.i..

L'imposta di bollo sarà assolta in modo virtuale dall'Università di Siena in base all'Autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate di Siena n. 31068 del 27/08/2014.

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

Foro competente

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

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 AOUS:

Indirizzo: Strada delle Scotte, 14 – 53100 Siena

Mail: dirgen@ao-siena.toscana.it

Tel.: 0577 585510

Pec ao-siena@postacert.toscana.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

Siena, data della firma digitale

Per l'ISPRO

Il Direttore Generale Prof. Gianni Amunni

Firenze, data della firma digitale

Per AOUS

Il Direttore Generale Valtere Giovannini

Siena, data della firma digitale

Allegato n. 1

L'invenzione riguarda il sistema CRISPR/Cas9 per utilizzo terapeutico nella sindrome di Rett, nella malattia di Pompe, nella sindrome di Alport e nella malattia di Parkinson.

La tecnologia sviluppata si basa sull'utilizzo di due tipologie di plasmidi che infettano contemporaneamente le cellule:

- un plasmide includente sgRNA con la variante mutata e la sequenza donore per l'evento di "riparazione diretta dall'omologia" (HDR);

- un plasmide con sequenze di Cas9 e frammenti a monte e a valle di Cas 9 (indipendenti dalla sequenza di Cas9) che consentono l'autoinattivazione di Cas9 dopo il taglio della sequenza endogena. La sequenza di autoinattivazione è costituita da sgRNA+PAM specifico per la mutazione in oggetto, in questo modo l'sgRNA indirizzerà la Cas9 sul DNA per effettuare il taglio, ma la indirizzerà anche su se stesso per indurre l'autotaglio e la rimozione della Cas9 dal controllo del suo promotore.

Le sequenze per l'autoinattivazione di Cas9 rappresentano l'elemento di novità ed il problema tecnico che l'invenzione si appresta a risolvere è connesso alla riduzione degli eventi off target.