

**CONVENZIONE OPERATIVA TRA LA FONDAZIONE
ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA, L'IRCCS OSPE-
DALE POLICLINICO SAN MARTINO DI GENOVA E
L'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**

La **Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia**, (di seguito "**IIT**" o "**Fondazione**"), codice fiscale 97329350587, con sede legale in Genova, Via Morego n. 30, pec: roo@pec.iit.it nella persona del Direttore Scientifico Roberto Cingolani, nato a Milano il 23/12/1961, autorizzato alla stipula della presente convenzione

E

L'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova per l'Oncologia (di seguito "**Policlinico**" o "**IRCCS**"), codice fiscale 02060250996, con sede legale in Genova, Largo Rosanna Benzi n. 10, pec: protocollo@pec.hsanmartino.it, rappresentato dal Direttore Generale *pro tempore*, Dott. Giovanni Ucci, autorizzato alla stipula della presente convenzione

E

L'Università degli Studi Genova (di seguito anche "**Universi-
tà**"), codice fiscale e partita IVA 00754150100, con sede legale in Genova, via Balbi, 5, pec: protocollo@pec.unige.it, rappresentata dal Magnifico Rettore *pro tempore* Prof. Paolo Comanducci, nato a Roma il 26.9.1950, autorizzato alla stipula della presente convenzio-
ne

(qui di seguito denominate singolarmente anche "**Parte**" e congiun-
tamente anche "**Parti**")

Visto il decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 recante "Codice in materia di protezione dei dati personali";

Visto il decreto legislativo 9 aprile 2008 n. 81 recante il testo unico in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;

Visto l'articolo 5, comma 9, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, come modificato dalla legge di conversione 7 agosto 2012, n. 135 e, successivamente, dall'articolo 6 del decreto legge 24 giugno 2014, n. 90, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 agosto 2014, n. 114 che, tra l'altro, prevede il divieto di conferimento, da parte delle pubbliche amministrazioni, di incarichi dirigenziali o direttivi a tutti i soggetti già lavoratori privati o pubblici collocati in quiescenza;

PREMESSO CHE

- IIT è una Fondazione senza scopo di lucro il cui principale obiettivo è quello di promuovere l'eccellenza nella ricerca di base e in quella applicata. Il programma scientifico di IIT è contraddistinto da una marcata multidisciplinarietà, con competenza interdisciplinare in diversi ambiti, dalle neuroscienze alla scoperta di nuovi farmaci, dalle nanotecnologie per i nuovi materiali alla robotica riabilitativa;

- IIT, per lo svolgimento dei propri compiti istituzionali, dispone di una rete scientifica composta da centri localizzati sul territorio nazionale istituiti in stretta collaborazione con i principali atenei e/o istituti di ricerca; tali centri della Fondazione hanno il compito di promuovere e coordinare specifici progetti scientifici concorrendo così, ciascuno di essi, agli obiettivi del più ampio piano scientifico di IIT;

- Il Center for Synaptic Neuroscience and Technology (“NSYN@UNIGE”) è un centro della Fondazione che svolge attività di ricerca inerenti lo studio della funzione nervosa in condizioni fisiologiche e nelle patologie neurologiche. Per la realizzazione del suddetto centro IIT ha sottoscritto una convenzione con IRCCS e Università degli Studi di Genova, in data 7 luglio 2014 e di durata quinquennale, nella quale ciascuna delle Parti, nel rispetto dei rispettivi ordinamenti e statuti, si impegna a consolidare i reciproci rapporti di collaborazione istituzionale e scientifica;

- IIT, secondo quanto disciplinato nel proprio Statuto, tra l'altro, i) promuove e sviluppa l'eccellenza scientifica e tecnologica sia in forma diretta, attraverso propri laboratori di ricerca multidisciplinari, sia in forme indirette, facendo leva su collaborazioni a rete con laboratori e gruppi di eccellenza nazionali e internazionali e ii) attrae ricercatori operanti in istituti di ricerca e sviluppa collegamenti con i centri di eccellenza del proprio settore;

- l'Università ha tra i suoi fini istituzionali quello di promuovere la ricerca e la cultura scientifica, partecipa alla promozione, organizzazione e realizzazione dei servizi culturali e formativi sul territorio regionale, nazionale e internazionale, anche sviluppando rapporti con istituzioni pubbliche e private, nonché con imprese italiane ed estere, nel campo della ricerca e della formazione, attraverso contratti, convenzioni, consorzi ed ogni altra forma utile;

- il Policlinico afferisce alla tipologia organizzativa degli Istituti di Ricovero e cura a carattere scientifico IRCCS - con riconoscimen-

to nella disciplina di Oncologia - e persegue, garantendone la complementarietà e l'integrazione, finalità di assistenza, cura, formazione e ricerca, prevalentemente traslazionale. E' individuato come Istituto di riferimento per le attività assistenziali essenziali allo svolgimento delle funzioni istituzionali di didattica e di ricerca dell'Università degli Studi di Genova;

- il Policlinico ha dato avvio al percorso per la conferma del carattere scientifico nella disciplina di Oncologia e per la richiesta di riconoscimento di una seconda disciplina nell'ambito delle Neuroscienze, motivata dalla previsione contenuta nell'art. 13 del D. Lgs. n. 288/2001 e s.m.i. che riserva la possibilità ai policlinici, sede del corso di laurea in medicina e chirurgia, di essere riconosciuti per due discipline purché tra loro complementari;

- con DGR n. 275/2017 la Regione Liguria, ritenendo le richieste del Policlinico conformi alla programmazione regionale, ha richiesto al Ministero della Salute il riconoscimento del carattere scientifico nell'ambito delle Neuroscienze e la conferma del riconoscimento stesso nell'ambito dell'Oncologia;

- il Policlinico è stato oggetto di specifica site visit da parte del Ministero della Salute finalizzata alla verifica dei requisiti necessari per ottenere il riconoscimento nella seconda disciplina di Neuroscienze e la conferma nell'ambito dell'Oncologia;

- con Decreto Ministero della Salute in data 5.3.2018, pubblicato sulla G.U. n. 81 del 7.4.2018, è stato riconosciuto il carattere scientifico per la disciplina delle "Neuroscienze" ed è stato confermato il ri-

conoscimento del carattere scientifico per la disciplina di “Oncologia”.

CONSIDERATO CHE

- le Parti ritengono di primaria importanza definire le attività scientifiche, tecnologiche di formazione e di trasferimento tecnologico di comune interesse in varie aree tematiche;

- le Parti hanno già avviato proficue forme di collaborazione finalizzate allo svolgimento di attività di ricerca congiunta;

- in particolare l'Università e l'IIT hanno sottoscritto sin dal 2007 accordi volti allo svolgimento di attività nell'ambito della didattica, ricerca e innovazione tecnologica, l'ultimo dei quali è stato rinnovato per cinque anni in data 6.12.2016;

- le Parti, collaborando già proficuamente alle attività di ricerca congiunta perseguite da NSYN@UNIGE, intendono in questa sede ampliare l'ambito della collaborazione estendendola altresì alle opportunità di finanziamento offerte dai sistemi della ricerca del Ministero dell'Istruzione, della Ricerca e dell'Università e di quello del Ministero della Salute;

- attraverso questa collaborazione, IIT potrà avere accesso, in partnership con il Policlinico e l'Università, a programmi di ricerca finalizzata del Ministero della Salute;

- attraverso questa collaborazione il Policlinico, in partnership con IIT e l'Università, potrà sviluppare programmi di ricerca finanziati dal Ministero dell'Istruzione, della Ricerca e dell'Università;

- le Parti intendono pertanto realizzare programmi scientifici

comuni che siano in grado di dialogare e integrarsi con diverse realtà pubbliche e private e diventare un punto di riferimento per il mondo accademico ed imprenditoriale;

- pertanto in data 27.9.2017 l'IIT, il Policlinico e l'Università hanno sottoscritto una dichiarazione di intenti con cui si sono impegnati a stipulare la presente convenzione operativa (di seguito la "Convenzione")

TUTTO CIO' PREMESSO,

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:

Art. 1

Oggetto e finalità

1. Le premesse e gli allegati alla Convenzione costituiscono parte integrante e sostanziale della stessa.

2. Al fine di favorire una migliore qualità nell'attività di ricerca biomedica e traslazionale, in particolare nell'ambito delle Neuroscienze, il Policlinico, l'Università e l'IIT, tramite la Convenzione, si impegnano a rafforzare la reciproca collaborazione tra le rispettive strutture, nell'ambito degli obiettivi prioritari del Piano Sanitario Nazionale, del Piano Nazionale della Ricerca, del Piano Nazionale della Ricerca Sanitaria e nell'ambito delle seguenti linee di ricerca.

Le linee di ricerca interessate sono:

- 1) **Linea di ricerca 1**: La Fisiologia del sistema nervoso;
- 2) **Linea di ricerca 2**: Meccanismi fisiopatologici e clinica delle malattie del sistema nervoso;
- 3) **Linea di ricerca 3**: La terapia delle malattie del sistema nervoso.

3. Tali linee di ricerca possono essere modificate e/o integrate nel corso della durata della Convenzione, con atto integrativo sottoscritto dalle Parti.

4. Le Parti, in sintonia con i rispettivi programmi di attività, svilupperanno congiuntamente, nelle aree disciplinari sopra richiamate, le attività progettuali di interesse comune, riportate nell'**Allegato 1**. Tali progetti potranno essere aggiornati nel corso di durata della Convenzione, ovvero le Parti potranno stabilire ulteriori progetti in comune con atto integrativo sottoscritto dalle Parti.

5. Con la sottoscrizione della Convenzione vengono nominati tre Responsabili della Convenzione di cui uno nominato da IIT, uno dal Policlinico e uno dall'Università con il compito di gestire e coordinare le azioni di collaborazione oggetto della Convenzione.

Il referente per IIT è individuato nella persona del Direttore scientifico Prof. Roberto Cingolani;

Il referente per il Policlinico è individuato nella persona del Direttore scientifico protempore;

Il referente per l'Università è individuato nella persona del Prorettore alla ricerca protempore.

Art. 2

Obblighi ed adempimenti delle Parti

1. Ai fini della Convenzione, **il Policlinico si impegna:**

a) ad ospitare il personale dipendente di IIT e quello ad esso afferente e il personale dell'Università rispettivamente elencato agli **Allegati 2.A, 2.B e 2.C** per la durata della Convenzione e per lo svolgimento

delle attività oggetto della stessa;

b) a provvedere alle spese per lo svolgimento delle proprie attività istituzionali, e, per parte di competenza, per quelle relative ai progetti di interesse comune;

c) a destinare allo svolgimento delle ricerche di cui all'art. 1, in comodato d'uso gratuito, gli spazi descritti nell'**Allegato 3** - già oggetto di apposito atto intervenuto tra il Policlinico ed IIT richiamato al successivo art. 16 - i quali devono essere in piena regola, per tutta la durata della Convenzione, con le norme vigenti in materia di sicurezza del lavoro, prevenzione, infortuni, protezione sanitaria e agibilità per lo svolgimento delle attività previste;

d) a garantire, su richiesta nominativa del referente di IIT, l'accesso temporaneo al Policlinico di dipendenti e collaboratori di IIT nonché di personale affiliato a IIT; a garantire, su richiesta nominativa del referente dell'Università, l'accesso temporaneo al Policlinico di personale, laureandi, assegnisti di ricerca, dottorandi e borsisti;

e) a mettere a disposizione le proprie attrezzature e i propri impianti di cui all'**Allegato 4** per lo svolgimento delle ricerche di cui all'art. 1, provvedendo alla loro manutenzione straordinaria ed ordinaria.

2. Ai fini della Convenzione, **IIT si impegna:**

a) a provvedere alle spese per lo svolgimento delle proprie attività istituzionali, e, per parte di competenza, per quelle relative ai progetti di interesse comune;

b) a garantire, su richiesta nominativa del referente del Policlinico e del referente dell'Università, l'accesso temporaneo, presso le proprie

sedi, del personale del Policlinico nonché del personale, degli studenti e laureati dell'Università, per lo svolgimento dei programmi comuni;

c) a cofinanziare progetti di ricerca scientifica e tecnologica e di formazione negli ambiti di propria competenza e nel rispetto della normativa vigente e dei propri regolamenti, policy e procedure;

d) a mettere a disposizione le proprie attrezzature scientifiche ed i propri impianti correlati di cui all'**Allegato 5** per lo svolgimento delle ricerche di cui all'art. 1, provvedendo alla loro manutenzione ordinaria e straordinaria;

3. Ai fini della Convenzione, **l'Università si impegna:**

a) a offrire la possibilità ai propri studenti, laureandi e dottorandi di svolgere periodi di attività di ricerca riguardanti il lavoro della tesi di laurea o di dottorato di ricerca presso il Policlinico e presso i laboratori dell'IIT;

b) a garantire ogni necessaria collaborazione al fine di conseguire l'oggetto della Convenzione, assicurando a IIT e al Policlinico ogni utile supporto affinché si possano sviluppare progetti comuni scientifici di ricerca;

c) a mettere a disposizione e sostenere i propri docenti e ricercatori nelle forme che verranno successivamente concordate per partecipare attivamente alle attività di ricerca, anche identificando nuove linee di studio nell'area delle neuroscienze sperimentali e cliniche.

d) a garantire, su richiesta nominativa del referente del Policlinico e del referente dell'IIT, l'accesso temporaneo, presso le proprie sedi,

del personale del Policlinico nonché del personale di IIT, per lo svolgimento dei programmi comuni.

Art. 3

Personale IIT assegnato presso il Policlinico

1. Il personale dipendente di IIT potrà essere assegnato presso il Policlinico, previa autorizzazione del Direttore Scientifico della Fondazione, per lo svolgimento di attività di ricerca di cui alla Convenzione. L'orario di lavoro dedicato a tale attività, presso il Policlinico, non potrà essere inferiore alle 16 ore settimanali, senza oneri per il Policlinico. I collaboratori di IIT, ove l'attività di ricerca oggetto della loro collaborazione sia riconducibile all'oggetto della Convenzione, sono autorizzati a svolgere la loro attività anche presso il Policlinico.

2. Il personale dipendente e i collaboratori di cui al comma 1 sono riportati nell'**Allegato 2.A** alla Convenzione. Tale allegato sarà aggiornato annualmente dalle Parti con comunicazioni in forma scritta. Il personale dipendente assegnato presso il Policlinico, che svolge attività non inferiore alle 16 ore settimanali, sarà equiparato ai ricercatori del Policlinico ai fini dell'accesso alle procedure di ricerca dell'IRCCS stesso, fatto salvo il rispetto del successivo comma 3). I collaboratori di IIT, la cui attività di ricerca debba essere svolta in misura significativa anche presso il Policlinico, potranno chiedere di essere equiparati ai ricercatori del Policlinico stesso ai fini dell'accesso alle procedure di ricerca dell'IRCCS, sempre fatto salvo il rispetto del successivo comma 3) e salva la facoltà del Policlinico di revocare l'equiparazione ai propri ricercatori ove cessino le esigenze di ricerca del collaborato-

re.

3. Il personale e i collaboratori di cui al comma 1 dovranno affiliarsi nelle pubblicazioni sia al Policlinico e sia a IIT.

4. Al Policlinico è demandato il compito di mettere in atto ogni utile strumento di controllo per la verifica oggettiva del rispetto da parte del personale dipendente assegnato presso il Policlinico stesso del numero minimo di ore ai fini di quanto disposto dal punto 2.

Art. 4

Personale IIT impegnato in attività congiunta

presso il Policlinico

1. Il personale dipendente di IIT, individuato dal Direttore Scientifico della Fondazione in considerazione delle finalità di cui alla Convenzione, potrà svolgere la propria attività lavorativa presso il Policlinico entro un monte ore inferiore alle 16 ore settimanali, senza nessun onere a carico del Policlinico. I collaboratori di IIT, ove l'attività di ricerca oggetto della loro collaborazione sia riconducibile all'oggetto della Convenzione e debba occasionalmente essere svolta presso il Policlinico, sono autorizzati ad accedere e a svolgere la loro attività anche presso il Policlinico, senza nessun onere a carico dello stesso.

2. Il personale dipendente di IIT e i collaboratori di cui al comma 1 sono riportati nell'**Allegato 2.A** alla Convenzione. Tale allegato potrà essere aggiornato annualmente dalle Parti con comunicazioni in forma scritta.

3. L'attività presso il Policlinico deve essere chiaramente definita e differenziata da altri possibili ambiti di ricerca svolti al di fuori della

Convenzione. In nessun caso il ricercatore può effettuare presso il Policlinico la stessa attività eventualmente effettuata in altre strutture del SSN o convenzionate con esso.

4. Il personale dipendente e i collaboratori di cui al presente articolo non sono equiparati al personale di ricerca IRCCS ai fini della ricerca corrente e finalizzata.

5. Il personale di cui al presente articolo non potrà affiliarsi nelle pubblicazioni al Policlinico.

Art. 5

Personale UNIGE impegnato in attività congiunta

presso il Policlinico

1. Il personale universitario convenzionato con il Servizio Sanitario Regionale o elencato negli **Allegati 2.B** e **2.C** potrà svolgere le attività oggetto della Convenzione nell'ambito dell'impegno orario previsto per ciascuna categoria.

2. Il personale tecnico amministrativo non convenzionato con il Sistema Sanitario Regionale, elencato nell'**Allegato 2.C** deve essere preventivamente autorizzato ad accedere ai locali del Policlinico e potrà svolgere la propria attività lavorativa presso il Policlinico nel rispetto delle mansioni e dell'orario di lavoro previsti dal CCNL di comparto.

3. L'eventuale partecipazione dei medici in formazione specialistica ai progetti e alle iniziative di ricerca, previste dalla Convenzione, strumentale e coerente con lo sviluppo del loro percorso di formazione specialistica, verrà disciplinata in specifici accordi che verranno sotto-

scritti dalle Parti nel rispetto della normativa sulle Reti formative delle Scuole di specializzazione di Area medica o sullo svolgimento di attività fuori rete formativa.

4. Il personale dipendente dell'Università di cui ai precedenti commi è riportato negli **Allegati 2.B e 2.C** alla Convenzione.

. Tali allegati potranno essere aggiornati annualmente dalle Parti con comunicazioni in forma scritta.

5. Il personale e i collaboratori di cui al comma 4 dovranno affiliarsi nelle pubblicazioni sia al Policlinico e sia all'Università.

Art.6

Sicurezza sul lavoro

1. L'IIT, il Policlinico e l'Università, ognuno per la parte di rispettiva competenza, provvedono all'attuazione di quanto richiesto dalla normativa vigente per il personale in materia di rischi, infortuni, igiene, salute e sicurezza sul luogo di lavoro. A tal fine garantiscono l'attivazione, qualora non presente, di sistemi informatici di rendicontazione delle presenze a cui sarà soggetto il personale di propria pertinenza che opera nelle strutture congiunte.

2. Le Parti restano, ciascuna per proprio conto, singolarmente ed esclusivamente responsabili per l'attuazione, nei locali e laboratori di propria pertinenza, delle misure di prevenzione e tutela della salute e della sicurezza sul luogo di lavoro, secondo quanto previsto dal D. Lgs. 9 aprile 2008, n. 81 e successive modifiche ed integrazioni, nel rispetto dei rischi interferenziali condivisi e delle normative antincendio degli edifici.

3. Ai fini dell'applicazione delle disposizioni vigenti in materia di prevenzione, protezione ed igiene nei luoghi di lavoro, i datori di lavoro delle Parti si impegnano a fornire ai propri lavoratori adeguata sorveglianza sanitaria, idonei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), formazione obbligatoria ed informazione in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro, anche ai sensi dell'Accordo Stato-Regioni.

4. Pertanto, in caso di accesso, presso i locali ed i laboratori concessi ad IIT, di dipendenti, collaboratori o personale, comunque definito ai sensi dell'art. 2 comma 1 lettera a) di detto accordo, afferente al Policlinico e all'Università, il Policlinico e l'Università si impegneranno a fornire ad IIT copia degli attestati di avvenuta formazione ed il giudizio di idoneità relativi all'attività svolta dal personale interessato.

Sarà impegno di IIT fornire al personale del Policlinico e dell'Università tutte le informazioni relative ai rischi specifici sulla tutela della salute e sicurezza nei propri luoghi di lavoro e sulla gestione delle emergenze, l'addestramento sui rischi specifici e sulle misure di prevenzione e protezione attinenti alle attività oggetto della Convenzione ed adeguati dispositivi di prevenzione e protezione individuali.

Ogni qual volta si dovessero verificare modifiche delle attività tali da richiedere un aggiornamento nella valutazione dei rischi della mansione svolta, sarà compito di IIT provvedere a rendere idonea formazione e sorveglianza sanitaria al personale della controparte interessato. Reciprocamente Policlinico e Università, provvederanno, in caso di accesso di propri dipendenti, collaboratori o altro personale, comunque definito ai sensi dell'art. 2 comma 1 lettera a) del d. lgs.

81/2008, presso luoghi di lavoro di IIT, secondo quanto previsto dal presente punto.

5. Fermo restando quanto previsto ai precedenti punti, i datori di lavoro di IIT, del Policlinico e dell'Università, ai sensi e per gli effetti del D. Lgs. n. 81/08 e successive modifiche ed integrazioni, si impegnano comunque a promuovere la cooperazione ed il coordinamento allo scopo di garantire la tutela della salute e la sicurezza per le attività svolte da terzi presso i locali e laboratori di propria pertinenza.

6. IIT, Policlinico e Università si impegnano a garantire la rispondenza dei propri locali, spazi ed attrezzature, messi a disposizione per lo svolgimento delle attività previste dalla Convenzione alle vigenti normative in materia di sicurezza nei luoghi di lavoro.

7. Ai sensi dell'art. 18, comma 3 del D.Lgs n. 81/08 e s.m.i., gli obblighi relativi agli interventi strutturali necessari per assicurare la sicurezza dei locali e degli edifici assegnati in uso a IIT restano a carico di Policlinico ed Università. Gli obblighi per il Datore di lavoro di IIT relativamente ai predetti interventi si intendono assolti con la richiesta del loro adempimento a Policlinico ed Università.

8. In caso di cessione temporanea di macchine/attrezzature/impianti di proprietà di una Parte ad altra per scopi di ricerca comune, la Parte cedente dovrà verificare la rispondenza dei beni ceduti ai requisiti richiamati dagli artt. 70-72 del D. Lgs. 81/08; in particolare, per ciò che concerne i beni di proprietà IIT, gli stessi dovranno essere ceduti rispettando quanto previsto dalle vigenti policy richiamate dalle procedure interne sulla gestione della sicurezza di macchi-

ne/impianti/attrezzature.

Art. 7

Copertura assicurativa

1. Il personale del Policlinico che opera presso IIT in funzione della Convenzione, è soggetto a copertura assicurativa contro gli infortuni, morte, malattia professionale, danno biologico; è inoltre assicurato per responsabilità civile secondo le modalità previste dalla L.R. n. 28/2011.

2. Il personale dipendente ed i collaboratori di IIT che operano presso il Policlinico in funzione della Convenzione, sono soggetti a copertura assicurativa contro gli infortuni, morte, malattia professionale, danno biologico; sono inoltre assicurati per la responsabilità civile mediante le polizze di assicurazione n. 371074834 (RCT/O) e n. 371074855 (infortuni) stipulate in data 31.12.2017 della Compagnia Generali e decorrenti dal 31.12.2017, salve le esclusioni espressamente menzionate. Le Parti prendono atto che il personale affiliato a IIT, che eventualmente svolgerà le attività oggetto della Convenzione presso i locali del Policlinico, è soggetto alle coperture assicurative obbligatorie a carico dell'Ente di appartenenza.

3. Il personale dipendente, i laureandi, assegnisti di ricerca, dottorandi e borsisti dell'Università che operano presso il Policlinico ovvero presso IIT in funzione della Convenzione, sono soggetti a copertura assicurativa contro gli infortuni, morte, malattia professionale, danno biologico; sono inoltre assicurati per la responsabilità civile mediante la polizza di assicurazione n. 151189675 stipulata in data 17.6.2017

della Compagnia UnipolSai e decorrente dal 30.6.2017, salve le esclusioni espressamente menzionate.

4. Il personale del Policlinico e il personale dipendente e i collaboratori di IIT che eventualmente operano presso le strutture dell'Università in funzione della Convenzione sono in regola con le coperture assicurative previste dalla vigente normativa.

Art. 8

Divulgazione dei risultati

1. Le Parti si impegnano reciprocamente, ciascuna per i propri ambiti di competenza, ad assicurare che tutti i soggetti del Policlinico, dell'Università e di IIT coinvolti nell'attività oggetto della presente Convenzione dichiarino espressamente la reciproca collaborazione in tutte le comunicazioni verso l'esterno, in particolare attraverso pubblicazioni scientifiche congiunte, partecipazioni congressuali e azioni divulgative e di formazione risultanti da tali attività, eventualmente avvalendosi della collaborazione degli uffici di ciascuna Parte a ciò preposti.

2. I risultati congiunti degli studi svolti in collaborazione ai sensi della presente Convenzione avranno carattere riservato ai sensi del successivo art. 9 e potranno essere divulgati ed utilizzati da ciascuna Parte, in tutto o in parte, con precisa menzione della collaborazione oggetto della presente Convenzione e previo assenso delle altre Parti, da prestarsi nelle modalità indicate di seguito.

3. Qualora una Parte intenda pubblicare su riviste nazionali ed internazionali i risultati congiunti delle ricerche in oggetto o esporli o far-

ne uso in occasione di congressi, convegni, seminari o simili, la Parte proponente la divulgazione (“Parte Proponente”) dovrà informare o fornire al responsabile di progetto delle altre Parti (“Parti Riceventi”) copia dell’atto di divulgazione proposto almeno 30 (trenta) giorni prima della data di divulgazione prevista, al fine di permettere alle Parti Riceventi di verificare che il documento non contenga proprie Informazioni Confidenziali o Foreground, come di seguito definiti. Se, durante il periodo di 30 (trenta) giorni di cui al precedente comma, le Parti Riceventi notificano alla Parte Proponente che:

- la pubblicazione contiene proprie Informazioni Confidenziali, la Parte Proponente dovrà rimuovere tali Informazioni Confidenziali prima della pubblicazione;

- il documento rivela Foreground, la Parte Proponente dovrà differire la pubblicazione per un periodo massimo di 60 (sessanta) giorni, salvo diverso accordo scritto tra le Parti, al fine di consentire la redazione di una domanda di brevetto, o l’avvio di altri procedimenti finalizzati alla protezione della proprietà intellettuale generata.

Ad eccezione dei casi elencati al punto precedente, le Parti Riceventi non potranno ritardare o negare il proprio consenso alla pubblicazione proposta dalla Parte Divulgante senza giusta causa.

4. Fermo restando quanto stabilito agli artt. 3.3 e 4.5 e 5.5, le pubblicazioni effettuate dal personale dipendente e dai collaboratori di IIT e dell’Università nell’ambito delle attività della presente Convenzione dovranno indicare anche l’eventuale affiliazione al Policlinico. Viceversa, le pubblicazioni effettuate da personale del Policlinico dovranno

no indicare anche l'eventuale affiliazione a IIT e/o all'Università.

Art. 9

Proprietà Intellettuale

1. Definizioni:

- **"Background"**: tutte le informazioni, i dati o le conoscenze - di qualsiasi natura e forma - così come ogni diritto ad essi relativo, inclusi i diritti di proprietà intellettuale, quali ad esempio le invenzioni, il disegno industriale, il know-how, i marchi e il software, che siano detenuti dalle Parti prima della sottoscrizione della presente Convenzione e che siano necessari allo svolgimento delle attività oggetto della Convenzione;

- **"Foreground"**: tutti i risultati generati dall'attività di ricerca oggetto della Convenzione, compresi i dati, le conoscenze o le informazioni - di qualsiasi natura e forma - indipendentemente dal fatto che siano proteggibili o meno, così come ogni diritto ad essi relativo, inclusi i diritti di proprietà intellettuale, quali ad esempio le invenzioni, il disegno industriale, il know-how, i marchi e il software. I risultati generati da ciascuna Parte in occasione dello svolgimento delle attività progettuali ma non rientranti tra gli obiettivi previsti dalla presente Convenzione non costituiscono Foreground.

2. Titolarità del Background. Ciascuna Parte è e rimane esclusiva titolare del proprio Background. Le Parti avranno la facoltà di consentire l'accesso al proprio Background, a titolo gratuito e in via non esclusiva, soltanto nella misura necessaria al raggiungimento delle finalità della presente Convenzione, e, comunque, non oltre la sua du-

rata. Le Parti si danno reciprocamente atto che niente di quanto previsto nella Convenzione deve considerarsi, in modo diretto o indiretto, come implicante la cessione di alcun diritto sul proprio Background.

3. Titolarità del Foreground. Ciascuna Parte è esclusiva titolare del Foreground generato autonomamente dal proprio personale, senza la collaborazione del personale dell'altra Parte ("Foreground Individuale"). Le Parti sono contitolari del Foreground generato congiuntamente dal personale di IIT, del Policlinico e dell'Università in esecuzione delle attività di ricerca di cui alla Convenzione ("Foreground Congiunto"), secondo quote di titolarità che saranno definite in buona fede tra le Parti con apposito accordo scritto, che terranno conto del contributo inventivo e dell'apporto economico e strumentale prestato da ciascuna Parte, nonché del numero di inventori coinvolti. Resta inteso tra le Parti che il Foreground generato in esecuzione delle attività di ricerca di cui alla Convenzione dal personale afferente a IIT e assegnato presso il Policlinico ai sensi dell'art. 3 è da intendersi come Foreground Congiunto. In ogni caso, agli inventori spettano i diritti morali sulle proprie invenzioni, i quali non sono alienabili.

4. Comunicazione di Invenzione. Ciascuna Parte si impegna a comunicare alle altre per iscritto, in modo completo e in via strettamente confidenziale, il conseguimento di ogni risultato costituente Foreground che sia suscettibile di protezione brevettuale (la "Comunicazione"), non appena tale notizia venga ricevuta dagli Uffici competenti in materia di trasferimento tecnologico di ciascuna Parte, per

mezzo del rispettivo personale partecipante alla ricerca.

5. Gestione e Uso del Foreground Individuale. Ciascuna Parte sarà libera di gestire il proprio Foreground Individuale autonomamente, e potrà depositare a proprio nome e spese domande di brevetto, o richieste di altre privative industriali, nonché di sfruttare e valorizzare a propria discrezione il Foreground Individuale, anche mediante la concessione di licenze, senza limitazione alcuna.

6. Gestione e Uso del Foreground Congiunto. In relazione al Foreground Congiunto, successivamente alla Comunicazione di cui al comma 4, le Parti valuteranno di comune accordo l'opportunità di procedere al deposito di una domanda di brevetto congiunta. A tal fine, la parte ricevente la Comunicazione dovrà manifestare il proprio interesse alla protezione entro 30 giorni dalla notifica del conseguimento del risultato; la mancata risposta costituirà manifestazione di non interesse e rinuncia alla protezione dei risultati, conferendo pertanto alle altre Parti la facoltà di procedere al deposito della domanda di brevetto a proprio nome e spese. In caso di interesse congiunto, le Parti, per ciascun risultato brevettabile, si impegnano a formalizzare un accordo scritto per la definizione delle quote di titolarità e per la regolamentazione degli aspetti relativi alla gestione e alla valorizzazione del brevetto ("Accordo di Gestione Congiunta"), che terrà conto delle seguenti linee guida:

- tutte le spese relative alla protezione del Foreground Congiunto, nonché al deposito, prosecuzione, estensione e mantenimento in vita delle domande di brevetto e dei relativi brevetti, saranno suddivise tra

le Parti in proporzione alle rispettive quote di titolarità; allo stesso modo, gli utili derivanti dallo sfruttamento commerciale di eventuali diritti di proprietà industriale sul Foreground Congiunto saranno suddivisi in base alle quote di titolarità, nelle modalità che verranno stabilite con l'Accordo di Gestione Congiunta;

- nel caso in cui una Parte non abbia interesse alla protezione o rinunci alla sua quota di titolarità, le altre Parti potranno subentrare nella piena ed esclusiva titolarità del brevetto, a proprio nome e spese, senza nulla dovere alla Parte rinunciataria;

- nel caso in cui una Parte intenda cedere la propria quota di titolarità del Foreground Congiunto, dovrà darne comunicazione per iscritto alle altre Parti che godranno di un diritto di prelazione all'acquisto, da esercitarsi in forma scritta a mezzo lettera raccomandata A/R ovvero mediante PEC entro 60 (sessanta) giorni dalla data di ricezione della comunicazione. Al termine di tale periodo, in caso di mancato esercizio del diritto di prelazione, la Parte cedente sarà libera di cedere a terzi la propria quota di titolarità;

- salvi gli obblighi di riservatezza di cui al successivo art.10, ciascuna Parte ha diritto di usare liberamente il Foreground Congiunto per i propri scopi di ricerca.

Art. 10

Riservatezza

1. Per "Informazioni Confidenziali" si intende, ai fini della Convenzione, qualunque informazione, dato o conoscenza di natura tecnica, scientifica, commerciale, e/o di qualunque altra natura, riferiti alle at-

tività delle Parti e posti sotto il legittimo controllo dell'una o dell'altra Parte, in qualsiasi forma espressi e/o su qualsiasi supporto memorizzati, divulgati da una Parte alle altre nell'ambito del rapporto oggetto della Convenzione. Per Informazioni Confidenziali si intendono, altresì, i risultati generati dall'attività di ricerca oggetto della Convenzione, nonché, più in generale, le informazioni contenute nel Background e nel Foreground delle Parti.

2. Fermo restando quanto stabilito dai precedenti Articoli 8 e 9, le Parti si impegnano, per tutta la durata della Convenzione e per 5 (cinque) anni successivi alla scadenza o alla risoluzione della stessa, a non divulgare le Informazioni Confidenziali delle altre Parti, né in tutto né in parte, direttamente o indirettamente, e a non renderle in alcun modo accessibili a soggetti terzi, e a non utilizzarle, né in tutto né in parte, direttamente o indirettamente, per fini diversi da quanto previsto dalla Convenzione.

3. La natura riservata delle Informazioni Confidenziali dovrà essere evidenziata mediante indicazione dell'apposita dicitura "riservato", "confidenziale" o con simile legenda; le informazioni trasmesse verbalmente saranno considerate Informazioni Confidenziali qualora le stesse vengano qualificate come tali dalla Parte divulgante, in una comunicazione scritta inviata alla Parte che le ha ricevute, entro 15 giorni dalla data di divulgazione. L'assenza di tali legende, tuttavia, non precluderà la qualificazione dell'informazione come "riservata", se il divulgante è in grado di provare la sua natura confidenziale e/o se il ricevente conosceva o avrebbe dovuto conoscere la sua natura

confidenziale, proprietaria o segreta per il divulgante.

4. Resta inteso tra le Parti che in nessun caso possono essere considerate Informazioni Confidenziali quelle che siano già di pubblico dominio al momento della loro divulgazione alla Parte ricevente. Inoltre, ogni informazione che può essere considerata “confidenziale” secondo le previsioni della Convenzione può cessare di essere tale dal momento in cui l’informazione:

i) diventa pubblica per cause indipendenti dalla volontà e dal contegno della Parte che l’ha ricevuta nell’ambito della Convenzione;

ii) viene acquisita dal ricevente per il tramite di terzi non vincolati alla riservatezza, sempreché tale acquisizione non sia stata illecitamente conseguita e la Parte ricevente possa fornire la prova di essere venuta in possesso di tali informazioni per mezzo di terze parti;

iii) viene sviluppata dalla Parte ricevente in modo indipendente.

Per le finalità del presente comma, nel caso in cui il Policlinico sia la Parte ricevente, per Parte ricevente si intendono tutte le strutture che appartengono o afferiscono al Policlinico, nel caso in cui l’Università sia la Parte ricevente, per Parte ricevente si intendono tutte le strutture che appartengono o afferiscono all’Università.

5. Le Parti si obbligano ad adottare tutte le misure necessarie per mantenere la massima confidenzialità e riservatezza sulle Informazioni Confidenziali, nonché la diligenza necessaria a prevenire usi non autorizzati, divulgazioni interne o esterne indebite.

6. La Parte che riceve le Informazioni Confidenziali deve usare lo stesso grado di diligenza richiestole per proteggere le proprie Infor-

mazioni Confidenziali a propria disposizione e di eguale natura, in ogni caso non inferiore comunque ad un livello di diligenza atta a prevenire usi non autorizzati, divulgazioni interne o esterne indebite.

Art. 11

Trattamento dei dati personali

1. Le Parti provvedono al trattamento, alla diffusione ed alla comunicazione dei dati personali relativi alla Convenzione nell'ambito del perseguimento dei propri fini istituzionali e di quanto previsto dal D.Lgs. n. 196/2003 recante "Codice in materia di protezione dei dati personali" e dal Regolamento UE 2016/679.

Art. 12

Durata

1. La Convenzione ha la durata di anni cinque (5) a decorrere dalla sua ultima sottoscrizione e potrà essere rinnovata con atto scritto tra le Parti, previa delibera dei rispettivi organi competenti, salvo disdetta da parte di una delle Parti da comunicarsi in forma scritta con raccomandata con ricevuta di ritorno ovvero tramite PEC, entro sei mesi dalla scadenza.

2. E' fatta salva la garanzia dell'ultimazione delle attività scientifiche in corso al momento della scadenza della Convenzione.

Art. 13

Controversie

1. Qualora insorgesse tra le Parti una controversia derivante da, o comunque connessa con, la Convenzione, la sua interpretazione e/o la sua esecuzione, le Parti adopereranno i propri migliori sforzi per

risolvere in via amichevole tale controversia.

2. Qualora tali sforzi risultassero infruttuosi, ogni controversia inerente la validità, interpretazione ed esecuzione della Convenzione sarà di competenza esclusiva del Foro di Genova.

Art. 14

Modifiche

1. Qualora nel corso di durata della Convenzione venissero a modificarsi i presupposti per i quali si è provveduto alla sua stipula o si ritenesse opportuno rivedere la medesima, le Parti procederanno di comune accordo mediante atto formale.

2. In particolare, le Parti concordano di procedere a modificare e/o aggiornare gli allegati alla Convenzione ogniqualvolta ciò si renda necessario.

Art. 15

Beni

1. In caso di cessazione per qualsiasi motivo della Convenzione, i materiali ed i beni inventariabili di proprietà dell'IIT potranno essere ritirati dall'IIT stesso, ovvero dati in comodato al Policlinico mediante apposito atto scritto; i materiali ed i beni inventariabili di proprietà del Policlinico potranno essere ritirati dal Policlinico stesso, ovvero dati in comodato o ceduti all'IIT mediante apposito atto scritto; i materiali ed i beni inventariabili di proprietà dell'Università, eventualmente acquistati o messi a disposizione per le attività di ricerca di cui alla Convenzione, saranno ritirati dall'Università stessa.

Art. 16

Rinvio alle norme di legge e ad altre disposizioni

1. Per quanto non espressamente previsto dalla Convenzione, si fa rinvio alle norme generali di legge.

2. Resta inteso che, per quanto qui non espressamente previsto e/o richiamato, restano ferme, per quanto applicabili, le previsioni contenute nella Convenzione intervenuta tra le Parti in data 7 luglio 2014, richiamata nelle premesse.

3. Con specifico riguardo all'impegno assunto dal Policlinico di cui al precedente articolo 2, punto 1, lettera c), il Policlinico ed IIT prendono atto che, a decorrere dalla sottoscrizione della Convenzione, devono ritenersi non più applicabili né la previsione contenuta nel Contratto di Comodato intervenuto tra le medesime in data 20 ottobre 2014 ed avente ad oggetto la corresponsione da parte di IIT al Policlinico del rimborso forfettario onnicomprensivo annuo per metro quadro a fronte dei servizi generali e strumentali forniti né le previsioni a questa correlate e/o comunque connesse.

4. Fatto salvo quanto espressamente previsto al precedente comma, restano ferme tutte le previsioni contenute nel Contratto di Comodato stipulato in data 20 ottobre 2014 e nel successivo Addendum del 1° luglio 2015, nessuna esclusa.

Art. 17

Registrazione

1. La Convenzione, composta di n. 41 pagine, è sottoscritta digitalmente, è soggetta a registrazione in caso d'uso ai sensi degli artt. 5, 6 e 39 del D.P.R. n. 131 del 26 aprile 1986 ed è soggetta ad imposta di

bollo come da tariffa all. A – parte I art.2, del D.P.R. 642/72 e ss.mm.ii. Le spese per l'eventuale registrazione sono a carico della Parte richiedente.

2. L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale a cura dell'Università giusta autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate – Ufficio territoriale di Genova 1 n. 0216718 – 29.12.2016, che con nota scritta chiederà al Policlinico e a IIT il rimborso delle rispettive quote di spettanza.

Allegati:

Allegato 1 – Attività progettuali del Centro NSYN@UNIGE di interesse per IRCCS

Allegato 2A – Personale di IIT ospitato c/o Policlinico.

Allegato 2B – Personale docente di UNIGE affiliato IIT e ospitato c/o IIT

Allegato 2C – Personale di UNIGE non convenzionato con il SSR e ospitato c/o Policlinico

Allegato 3 – Spazi Policlinico in comodato d'uso gratuito a IIT

Allegato 4 – Impianti e attrezzature Policlinico

Allegato 5 – Impianti e attrezzature IIT

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

**PER LA FONDAZIONE ISTITUTO ITALIANO DI
TECNOLOGIA**

Il Direttore Scientifico

Prof. Roberto Cingolani

**PER L'OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO DI
GENOVA**

Il Direttore Generale

Dott. Giovanni Ucci

PER L'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Il Magnifico Rettore

Prof. Paolo Comanducci

ALLEGATI

**CONVENZIONE OPERATIVA TRA LA FONDAZIONE
ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA, L'IRCCS OSPEDALE
POLICLINICO SAN MARTINO E L'UNIVERSITA' DEGLI
STUDI DI GENOVA**

ALLEGATO 1

ATTIVITÀ PROGETTUALI DEL CENTRO NSYN@UNIGE DI INTERESSE PER IRCCS

1. FUNZIONAMENTO NORMALE DEL SISTEMA NERVOSO NEUROFISIOLOGIA DELLA SINAPSI E NUOVI STRUMENTI PER LO STUDIO DEI CIRCUITI NEURONALI

1.1 DINAMICA MOLECOLARE DI PROTEINE SINAPTICHE: IDENTIFICAZIONE DEI DOMINI FUNZIONALI E DISFUNZIONI DOVUTE A MUTAZIONI

Attraverso modellizzazione al computer e simulazioni di Dinamica Molecolare studieremo in dettaglio atomico i meccanismi strutturali alla base della funzione delle proteine presinaptiche e del loro effetto sull'attività sinaptica. Verranno investigati gli effetti dell'associazione con ATP e calcio sui cambiamenti conformazionali funzionali di sinapsina I e II e altre proteine leganti calcio come sinaptotagmina o rabfillina. Per quanto riguarda la sinapsina, esamineremo come la formazione di dimeri e tetrameri che governano il traffico di vescicole sinaptiche dipenda dall'associazione con ATP e calcio, e il ruolo di mutazioni puntiformi al sito di legame. Esploreremo anche le basi strutturali della diversa regolazione del legame con ATP da parte del calcio osservata in isoforme della sinapsina e in loro mutanti, estendendo questa analisi ad altre proteine leganti calcio del dominio presinaptico.

1.2 PLASTICITA' OMEOSTATICA E DISFUNZIONI DEI CIRCUITI CORTICALI In questa ottica studieremo i meccanismi molecolari della plasticità omeostatica e come è coinvolta nella patogenesi delle disfunzioni dei circuiti corticali. La nostra ipotesi di lavoro è che epilessia, autismo e ritardo mentale scaturiscano in ultima istanza da difetti nei meccanismi di plasticità omeostatica dei circuiti corticali. In primo luogo, per svelare i meccanismi fondamentali che regolano i livelli di eccitabilità neuronale a seguito di cambiamenti dell'attività di tutta la rete neurale, studieremo come fattori di trascrizione e in particolare il repressore trascrizionale REST possano scalare l'eccitabilità sinaptica in risposta a cambiamenti cronici dell'attività neurale. In secondo luogo, per comprendere che ruolo la plasticità omeostatica sinaptica abbia nei disturbi del sistema nervoso centrale, studieremo come proteine che mediano il riconoscimento e l'interazione tra cellule, ad esempio le integrine, possano adattare in maniera omeostatica forza e specificità delle connessioni sinaptiche in risposta a deafferentazione e deprivazione sensoriale.

1.3 NEUROTROFINE E FUNZIONI COGNITIVE Le neurotrofine rappresentano un bersaglio promettente per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici volti alla cura di diverse patologie del sistema nervoso centrale e periferico, come il morbo di Alzheimer e il dolore neuropatico. Questo progetto punta ad ottenere nuove conoscenze sui meccanismi dipendenti dalle neurotrofine che modulano la fisiologia dei circuiti neuronali nel cervello adulto, studiandone le proprietà di eccitabilità e plasticità. A questo scopo, utilizzeremo una serie di topi transgenici, al fine di guidare l'ablazione delle proteine d'interesse specificatamente nel sistema nervoso. Ci concentreremo sulle proteine di membrana e adattatori molecolari che sono bersaglio di stimoli trofici, e partecipano alla modulazione delle vie di segnalazione intracellulare avviate da tali stimoli. Inoltre, valuteremo i meccanismi attraverso i quali le neurotrofine influiscono sull'eccitabilità neurale, attraverso la modulazione della funzionalità e la localizzazione di diverse isoforme dei canali del sodio voltaggio-dipendenti.

1.4 SENSORI MULTIFUNZIONALI INNOVATIVI PER LO STUDIO DELL'ATTIVITÀ SINAPTICA

Sensori fluorescenti per il pH extracellulare. Abbiamo generato un sensore di pH extracellulare per monitorare la concentrazione di ioni H⁺ durante l'attività neuronale e i parossismi epilettici, usando una variante ingegnerizzata di GFP (E2GFP) la cui emissione in fluorescenza aumenta al diminuire del pH. Abbiamo ingegnerizzato una sonda chimerica in cui la regione transmembrana del recettore per PDGF espone il sensore nello spazio extracellulare. Ci proponiamo di investigare le dinamiche di variazione del pH durante l'attività fisiologica di culture neuronali in vitro, utilizzando stimolazione elettrica e/o optogenetica, e in modelli

sperimentali di patologie cerebrali, allo scopo di elucidare le vie intracellulari che portano all'estrusione di H^+ in neuroni iperattivi e in condizioni di acidosi.

Sensori fluorescenti per Ca^{2+} /esocitosi a livello sinaptico. Lo scopo di questo progetto è quello di 'vedere' le variazioni di calcio che promuovono la trasmissione sinaptica. A questo scopo, abbiamo localizzato indicatori geneticamente codificati a fluorescenza verde di ultima generazione (GCaMP6) e sonde sensibili al pH a fluorescenza spostata verso il rosso (mOrange2) alle vescicole sinaptiche, e in questo modo siamo riusciti a correlare strettamente la causa (Ca^{2+}) e l'effetto (rilascio di vescicole) del macchinario presinaptico. Ci proponiamo di ingegnerizzare ulteriormente le sonde GCaMP6, allo scopo di migliorare la risoluzione spaziale fino a raggiungere la singola zona attiva (~200nm), per riuscire a visualizzare in modo selettivo il calcio responsabile del rilascio delle vescicole.

1.5 MODULAZIONE OPTOGENETICA DELLA TRASCRIZIONE DI GENI NEURONALI Un notevole sforzo è stato dedicato alla progettazione e caratterizzazione di nuove sonde e sensori optogenetici. La recente ascesa dell'optogenetica ha reso possibile il controllo della biologia molecolare con una precisione spazio-temporale senza precedenti. Di conseguenza, ci si aspetta che lo sviluppo di nuove sonde sensibili alla luce fornisca nuovi strumenti per controllare l'attività di proteine, e per ottenere una migliore comprensione della fisiologia cellulare in condizioni sane e patologiche. La perturbazione dell'attività trascrizionale o delle modificazioni epigenetiche può influenzare in modo drammatico il fenotipo neuronale. Ci proponiamo di ingegnerizzare sonde sensibili alla luce per modulare la trascrizione genica con un'elevata precisione spazio-temporale. Attraverso l'utilizzo del dominio LOV2 sensibile alla luce, ricavato dalla pianta *Avena sativa*, abbiamo recentemente creato proteine ricombinanti in grado di modulare l'attività del fattore di trascrizione silenziante RE1 (*RE1-silencing transcription factor*, REST), un modulatore fondamentale dello sviluppo del sistema nervoso e del differenziamento verso specifici *lineage* neuronali. Questi inibitori chimerici di REST basati sul dominio LOV2 hanno dimostrato la loro efficacia nel regolare l'espressione di geni neurali in linee cellulari di neuroblastoma. Ci proponiamo di valutare l'efficacia delle sonde esprimendole attraverso infezione virale in neuroni primari, in condizioni fisiologiche o simil-epiletiche, allo scopo di ottenere più informazioni sul ruolo di REST nelle proprietà fisiologiche di base dei neuroni. Successivamente, sonde precedentemente selezionate saranno applicate in vivo in modelli murini che presentano patologie neuronali associate alla sovraespressione / iperattività di REST, come modelli murini del morbo di Huntington, epilessia o ischemia cerebrale. Inoltre, sfrutteremo le sonde trascrizionali basate sui LOV in diversi tipi di cellule caratterizzate da elevati livelli di espressione REST, come astrociti o linee derivate da tumori neuronali o astrocitari, come il neuroblastoma, medulloblastoma o glioblastoma. Inoltre, nuove sonde basate sui LOV saranno ingegnerizzate e realizzate allo scopo di aumentare l'attività di REST o di regolare l'attività del fattore associato MeCP2, che è coinvolto nella patogenesi della sindrome di Rett.

1.6 SENSORI/ATTUATORI OPTOGENETICI PER MODULARE L'OMEOSTASI NEURONALE Il gradiente di pH tra l'ambiente intra- ed extra-cellulare ha un ruolo fondamentale nella regolazione di molti processi fisiologici, come ad esempio la crescita e il differenziamento cellulare, l'esocitosi, la motilità cellulare e la trasmissione sinaptica. Stiamo sviluppando l'idea di "optogenetica combinatoria", che consiste nell'abbinare proteine fluorescenti sensibili al pH con sonde optogenetiche avanzate sensibili alla luce. Sono in corso esperimenti di caratterizzazione del readout del sensore pH (E2GFP) espresso in neuroni in risposta a pattern di attività parossistica, e del comportamento della chimera formata da E2GFP e Archeorhodopsin. Ci aspettiamo che i neuroni esprimanti il sensore si iperpolarizzino in condizioni di acidosi, e che la loro capacità di generare di potenziali d'azione sia quindi inibita. Questo sarà utile in situazioni, come ad esempio le crisi epilettiche, in cui la diminuzione di pH è associata a un aumento patologico dell'attività. Una volta validato il principio su cui si basa questo approccio, l'utilizzo dell'optogenetica combinatoria potrà essere esteso ad altri sensori di iperattività neuronale.

2. MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO: PATOGENESI DELLE SINAPTOPATIE E NUOVI TARGET TERAPEUTICI

2.1 GENI SINAPTICI COME BASE GENETICA COMUNE PER EPILESSIA, AUTISMO E RITARDO MENTALE NEL TOPO E NELL'UOMO

La nostra ricerca si è focalizzata sul ruolo delle proteine presinaptiche nel determinare le proprietà funzionali delle sinapsi del sistema nervoso centrale e la loro plasticità in risposta a stimoli ambientali. Diverse mutazioni in proteine presinaptiche sono state associate all'epilessia e ai disturbi dello spettro autistico (DSA). Per chiarire come questi geni inducano fenotipi patogeni, studieremo gli effetti della loro ablazione e/o sovra-espressione così da individuare il loro ruolo nella trasmissione sinaptica, nel determinare l'equilibrio tra eccitazione e inibizione, e proprietà delle reti neurali.

2.2 CELLULE iPS RIPROGRAMMATE PER INVESTIGARE LE DISFUNZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE NEI NEURONI DEI PAZIENTI Cellule iPS derivate da fibroblasti di pazienti con mutazioni in proteine sinaptiche implicate nell'eziologia di DSA e/o epilessia, come sinapsine, PRRT2, neurolinegine verranno studiate in coltura per comprendere i meccanismi fisiopatologici della malattia di interesse. Le cellule iPS saranno differenziate in neuroni eccitatori o inibitori per modellare le patologie del cervello umano *in vitro*. Questi studi apriranno la strada per generare neuroni riprogrammati direttamente da fibroblasti di pazienti con forme genetiche di epilessia e/o DSA.

2.3 RIPROGRAMMAZIONE DIRETTA DI NEURONI DA FIBROBLASTI PER IMPIANTI CEREBRALI

Attraverso il rilascio di GABA, i neuroni GABAergici producono un tono inibitorio sistematico nella corteccia cerebrale che regola la sua attività generale. Disfunzioni di tali neuroni sono causa di gravi forme di epilessia, autismo e malattie neuropsichiatriche. Recentemente è stato dimostrato che i neuroni impiantati possiedono un'imprevista capacità di migrazione nel tessuto cerebrale adulto, essendo in grado di alleviare l'epilessia refrattaria. Analisi elettrofisiologiche *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* hanno dimostrato che i neuroni acquisiscono le proprietà tipiche dei neuroni maturi in termini di eccitabilità, frequenza di potenziali d'azione e trasmissione sinaptica, e che si integrano nella rete cerebrale in seguito a iniezione stereotassica rilasciando neurotrasmettitori alle nuove connessioni sinaptiche, formando contatti eccitatori e inibitori. Essendo ottenute direttamente dai pazienti attraverso la riprogrammazione dei fibroblasti cutanei, le cellule neuronali GABA-indotte rappresentano una fonte ideale per trapianti cellulari nei trattamenti di epilessia refrattaria o disfunzioni cognitive.

3. TERAPIE DELLE MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO: NEUROPROTESI E SMART MATERIALS

3.1. INTERFACCE POLIMERICHE FOTOVOLTAICHE E RETINA ARTIFICIALE

Lo scopo del progetto è l'utilizzo di polimeri organici semiconduttori come interfaccia per stimolare i neuroni per creare protesi organiche (retina artificiale) per il trattamento delle malattie degenerative della retina. Abbiamo dimostrato che neuroni primari possono essere cresciuti sul polimero fotovoltaico e stimolati elettricamente dalla luce. Abbiamo anche dimostrato che retine degenerate, e quindi insensibili alla luce, messe in contatto con il polimero riacquistavano una sensibilità alla luce del tutto simile alle retine normali. Recentemente abbiamo migliorato l'efficienza dell'interfaccia organica nello stimolare i neuroni studiando vari tipi di polimeri, spessori dell'interfaccia e pattern di deposizione e sviluppato un substrato biocompatibile, flessibile e poroso. Attualmente, stiamo impiantando, in posizione subretinica una protesi con substrato di fibroina della seta nell'occhio di ratti "Royal College of Surgeons" che rappresentano un modello sperimentale della Retinite pigmentosa umana, per valutare l'efficacia dell'impianto nel recupero della sensibilità alla luce *in vivo*. Risultati preliminari rivelano un miglioramento del riflesso pupillare alla luce, il recupero dei potenziali evocati visivi e un comportamento nel test luce/buoi confrontabile agli animali vedenti. Intendiamo ottimizzare l'interfaccia per occhi di maggiori dimensioni al fine di impiantare la retina artificiale in maiali portatori di una degenerazione dei fotorecettori indotta chimicamente, per analizzare la tecnica operatoria, la tollerabilità a lungo termine e le

prestazioni fisiologiche come passo finale prima di intraprendere la sperimentazione nell'uomo. Ci attendiamo di: (i) migliorare il dispositivo adattandolo alla procedura chirurgica umana; (ii) collaudare la sua struttura, efficienza e procedura di impianto; e (iii) verificare il recupero della sensibilità alla luce e dell'acuità visiva nel maiale con degenerazione retinica come finale stadio preclinico. Stiamo anche mettendo a punto nuove interfacce polimeriche basate su nuovi materiali e nuove geometrie di deposizione per sviluppare protesi retiniche più avanzate.

3.2 SUPPORTI NEURO-IBRIDI PER STRUMENTI IMPIANTABILI E TERAPIE RIGENERATIVE

A. Biocompatibilità ed efficienza di interfacce grafene-neuroni. Grazie alle sue eccezionali proprietà, che comprendono stabilità, conducibilità e flessibilità, il grafene è il materiale ottimale per costruire dispositivi biocompatibili, in particolare neuroprotesi e neurointerfacce. Ci proponiamo di valutare la biocompatibilità di questo materiale con la sopravvivenza e la crescita di neuroni primari e astrociti in vitro. Vitalità cellulare, crescita e proliferazione saranno testate su substrati di grafene, paragonandoli a condizioni standard di coltura. Gli studi sulla biocompatibilità saranno successivamente estesi ad esperimenti in vivo su roditori a cui saranno impiantati interfacce basate sul grafene. Dopo l'iniziale caratterizzazione della biocompatibilità, procederemo alla caratterizzazione funzionale di interfacce ibride grafene-neuroni da utilizzare in applicazioni biologiche.

B. Interfacce innovative per crescita e rigenerazione neuronale. Interfacce di diversi materiali sono state costruite per la riparazione di vari tessuti. Nonostante ciò, tentativi di costruire interfacce per la riparazione del sistema nervoso centrale hanno avuto un successo limitato per il recupero funzionale del tessuto nervoso danneggiato, a causa della scarsa capacità intrinseca di rigenerazione di questo tessuto. Allo scopo di ottenere la riparazione di danni al tessuto nervoso è necessario verificare la crescita e la connettività funzionale di reti neuronali tridimensionali. Ci proponiamo di sviluppare queste interfacce utilizzando materiali flessibili, biocompatibili e riassorbibili, come il policaprolattone (PCL). Data la loro naturale tendenza a degradarsi all'interno dei tessuti, i polimeri biodegradabili sono nuovi materiali estremamente promettenti per la realizzazione di microdispositivi biomedici impiantabili. Utilizzeremo una serie di test biologici per valutare le proprietà funzionali dei neuroni coltivati su questi dispositivi, comprendenti tecniche di elettrofisiologia e di microscopia. Studieremo inoltre l'espressione di marker fisiologici di maturazione neuronale e di una serie di proteine neuronali necessarie per determinare un corretto livello di eccitabilità neuronale e trasmissione sinaptica. Inoltre, sfrutteremo la capacità di questi dispositivi di assorbire e rilasciare lentamente sostanze che stimolano la crescita e la sopravvivenza neuronale per migliorare le capacità rigenerative del tessuto nervoso.

ALLEGATO 2

ALLEGATO 2A PERSONALE DI IIT OSPITATO PRESSO POLICLINICO

Coordinatore: Fabio Benfenati

Ricercatori:

Fabrizia Cesca
Lorenzo Cingolani
José Fernando Maya-Vetencourt
Luca Maragliano
Letizia Zullo

Postdocs/Fellows:

Francesca Binda
Mattia Bramini
Martina Chiacchiaretta
Elisabetta Colombo
Mattia Lorenzo Di Francesco
Cyril Eleftheriou
Fanny Jaudon
Caterina Michetti
Eduardo Manuel Firmo Morais
Anna Rocchi
Alessandra Romei
Silvio Sacchetti
Agnes Thalhammer
Michael Gunnar Thor

PhD Students:

Giulio Alberini
Amanda Almacellas Barbanoj
Federica Buffolo
Emanuele Carminati
Maria Sabina Cerullo
Antonio De Fusco
Alessandro Esposito
Federica Maiole
Assunta Merolla
Matteo Moschetta
Cosimo Prestigio
Carmela Vitale

Personale tecnico-amministrativo:

Francesca Canu
Ilaria Dallorto
Arta Mehilli
Diego Moruzzo
Riccardo Navone

ALLEGATO 2B
PERSONALE DOCENTE DI UNIGE AFFILIATO IIT E OSPITATO PRESSO IIT

Pietro Baldelli, associato
Anna Corradi, ricercatore
Anna Fassio, associato

ALLEGATO 2C
PERSONALE DI UNIGE NON CONVENZIONATO CON IL SSR E OSPITATO PRESSO POLICLINICO

Personale Docente:

Laura Avanzino, ricercatore
Pietro Baldelli, associato
Giambattista Bonanno, ordinario
Marco Bove, associato
Anna Corradi, ricercatore
Anna Fassio, associato
Tullio Florio, associato
Ernesto Fedele, associato
Silvia Giovedì, ricercatore
Franco Onofri, associato
Elisa Pelosin, ricercatore td
Anna Pittaluga, associato
Roberta Ricciarelli, associato
Maria Pia Sormani, associato
Pierluigi Valente, ricercatore td

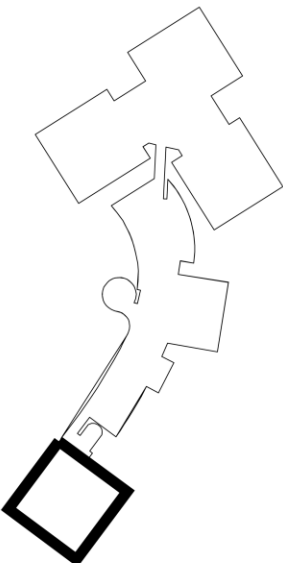
Personale tecnico-amministrativo:

Debora Giunti, EP Area tecnica
Lucilla Nobbio, D Area tecnica

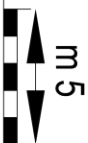
ALLEGATO 3

SPAZI POLICLINICO IN COMODATO D'USO GRATUITO A IIT

- Spazi dati in comodato mediante apposito contratto di comodato stipulato in data 20 ottobre 2014 e successivo Addendum del 1° luglio 2015: porzione dell'immobile sito in Genova, Largo Rosanna Benzi n.10, pari a mq. 625,03, identificato in PAD. IST NORD – TORRE D – PIANO 1 (catasto fabbricati Sez. Urb. GeD - Foglio 45 - mapp. 1371), meglio individuata nella planimetria allegata.
- Spazi ulteriormente accessibili a IIT:
 - Biblioteca
 - Parcheggio
 - Sala riunioni Torre D IV piano
 - Stanze di Stabulazione e Laboratori all'interno dell'Animal Facility per studi in vivo
 - Stanze di raccolta congelatori per azoto liquido e ultracongelatori



TOT . MQ 600



	
<p>Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro Largo Rosanna Benzi, 10 - 16121 GENOVA</p>	
<p>DIRETTORE U.O. ATTIVITA' TECNICHE Avv. Alessandro Orizzani</p>	
<p>Servizio gestione sistemi integrati edifici - impianti tecnologici</p>	
<p>RESPONSABILE DOTT. ING. LILMO LANZA</p>	
<p>RILIEVO SUPERFICI</p>	
<p>TITOLO TRAVO: PAD. IST CN AD 01</p>	
<p>Scala: 243</p>	
<p>Risultato Ottobre 2012</p>	<p>Rev. del Disegnato/Prose. A. Lamberti</p>
<p>La presente opera è stata redatta in conformità delle norme vigenti</p>	<p>Normative: App. ser. pul.</p>

ALLEGATO 4

IMPIANTI E ATTREZZATURE DEL POLICLINICO

Impianti per la gestione calore compresa l'energia primaria (gas/gasolio ed energia elettrica)

Impianti e presidi antincendio (rivelazione fumi, naspi, idranti, estintori, etc...)

Impianto idrico

Impianti centralizzati gas tecnici

Impianti di aspirazione n. 3 cappe chimiche

Impianti elettrici e di rete dati

N. 6 apparecchi telefonici

Impianto di approvvigionamento azoto liquido sito in A0

Conservazione ghiaccio secco

Laboratori comuni + 4 stanze presso Animal Facility sita in C0

Impianti di lavaggio vetreria

Utilizzo strumentazione F.A.C.S. sito in C4

ALLEGATO 5

IMPIANTI E ATTREZZATURE IIT

Generale

Impianto di depurazione acqua pura e ultrapura Millipore, approvvigionamento gas medicali quali azoto e miscela carbonio-ossigeno. Impianti di sterilizzazione in stufa e autoclave.

Neurobiologia Cellulare e Molecolare

Sistemi di elettroforesi, western blotting, PCR, real-time qPCR, spettrofotometri e spettrofluorimetri, lettore di piastre; centrifughe e ultracentrifughe; elettroforesi bidimensionale DIGE, phosphoimager/fluorescence scanner Typhoon, ImageQuants, camere fredde, frigoriferi, congelatori, ultracongelatori, sistemi di stoccaggio in azoto liquido.

Colture cellulari

Cappe biohazard, incubatori, centrifughe, bagni termostatici, microscopi a fluorescenza, utilizzate per colture primarie embrionali e postnatali di neuroni, linee cellulari, differenziamento di cellule iPS umane.

Virus factory con stanza sterile attrezzata dedicata alla produzione e utilizzo di vettori virali ingegnerizzati per terapia genica (lentivirus e virus adeno-associati).

Elettrofisiologia e interfacce

1. N°12 setup per patch-clamp singolo o doppio dotati di telecamere per fluorescenza, micromanipolatori amplificatori, stimolatori e sorgenti per stimolazione optogenetica (laser o led) per la registrazione di neuroni primari in coltura o per registrazioni intra- ed extra-cellulari da fettine acute cerebrali.

3. Sistemi MEA (multielectrode arrays) per la registrazione extracellulare neuron-to-chip: 5 sistemi Multichannel Systems, 2 sistemi Axion con multi-wells e sistema ad alta risoluzione 3Brain HD-MEA per networks neuronali primari e fettine acute di cervello.

4. Pullers per elettrodi, microforgia, osmometro, vibratomi.

Live imaging e microscopia

1. Due sistemi di live imaging in fluorescenza (Olympus e Leica TIRF) con sistemi di perfusione e stimolazione elettrica e con ambiente a temperatura e pCO₂ costanti per il mantenimento delle cellule per lunghi periodi.

2. Sistemi di taglio istologico costituiti da 2 criostati, microtomi e vibratomi.

3. Microscopio confocale Leica SP8 e microscopi a epifluorescenza Nikon, Leica e Olympus.

5. Sistema Olympus di microscopia ad alta sensibilità per chemiluminescenza.

6. Sistema Leica per congelamento rapido ad alta pressione (HPF) per microscopia elettronica.

Animal Facility presso IRCCS

- Setup per patch-clamp in vivo, sistema per l'analisi del sistema visivo (ERG, PEV, OCT) e sistema multielettrodo/optogenetico per registrazione in vivo multi e single unit accoppiata alla stimolazione laser.

- Sistemi di video tracking, open field, fear conditioning, rotarod, elevated plus maze, light/dark box, test per interazioni sociali, sistema per vocalizzazione ultrasonica, etc.
- Setup per elettroencefalografia wired e wireless (sistemi Pinnacle e Open Source Instruments).
- Setup stereotassico, microscopio operatorio oftalmico, sistema per elettroporazione in utero.
- Acquari per studi fisiologici e comportamentali su Octopus.