



Consiglio di
Amministrazione

Seduta del

- 4 APR. 2017

Nell'anno **duemiladiciassette**, addì **4 aprile alle ore 16.00**, presso il **Salone di rappresentanza**, si è riunito il Consiglio di Amministrazione, convocato con nota rettorale prot. n. 0023271 del 30.03.2017 (**Allegato 1**), per l'esame e la discussione degli argomenti iscritti al seguente ordine del giorno:

..... O M I S S I S

Sono presenti: il **rettore** prof. Eugenio Gaudio, Presidente; il **prorettore vicario** prof. Renato Masiani; i consiglieri: prof.ssa Antonella Polimeni, prof. Vincenzo Francesco Nocifora, prof. Bartolomeo Azzaro, dott. Francesco Colotta, prof. Michel Gras, sig. Beniamino Altezza, dott.ssa Angelina Chiaranza, sig. Angelo Marzano, sig. Antonio Lodise e il **direttore generale** Carlo Musto D'Amore, che assume le funzioni di segretario.

Assiste per il Collegio dei Revisori dei Conti: dott. Michele Scalisi.

Il **Presidente**, constatata l'esistenza del numero legale, dichiara l'adunanza validamente costituita e apre la seduta.

..... O M I S S I S

D. 128/17
Conv. 10.2



Consiglio di
Amministrazione

Seduta del
4 Aprile 2017

Area sottoposta alla Ricerca
e Trasferimento Tecnologico - ASURTT
Ufficio Fund Raising e Progetti
Settore Convenzioni e Centri Interuniversitari
Il Capo dell'Ufficio
Dott. Massimo Bartoletti

Un

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Area sottoposta alla Ricerca
e Trasferimento Tecnologico - ASURTT
Ufficio Fund Raising e Progetti
Il Capo dell'Ufficio
Dott. Giorgio Franso

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Area sottoposta alla Ricerca
e Trasferimento Tecnologico - ASURTT
Dott.ssa Antonella Cammisa

NUOVA CONVENZIONE QUADRO PER IL CENTRO LIFE-NANO SCIENCE (CLNS@SAPIENZA) DELL'ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA (IIT) PRESSO SAPIENZA

Il Presidente sottopone all'esame del Consiglio di Amministrazione la seguente relazione predisposta dal Settore Convenzioni e Centri Interuniversitari dell'Ufficio Fund Raising e Progetti dell'Area Supporto alla Ricerca e Trasferimento Tecnologico

La collaborazione fra Università e IIT, avviata nel 2011, si è concretizzata con la stipula della Convenzione Quadro istitutiva del Centro Life-Nanoscience (CLNS) presso Sapienza. La Convenzione iniziale, di durata quinquennale, è stata sottoscritta in data 3.6.2011 ed è pertanto scaduta il 3.6.2016. Con successive delibere degli Organi Collegiali (207/16 e 35/17 del Senato Accademico e 248/16 e 79/17 del Consiglio di Amministrazione), la Convenzione è stata ulteriormente prorogata al 2 giugno 2017, al fine di poter addivenire ad una nuova Convenzione secondo termini condivisi.

Le attività in corso presso il Centro Life Nanoscience, sono state inoltre oggetto di una specifica Relazione a codesto Consesso, da parte del Prof. Giancarlo Ruocco, Coordinatore del Centro stesso e Presidente del Comitato Bilaterale Sapienza/IIT, il 16 febbraio u.s.

Avendo le Parti manifestato il comune interesse a proseguire le attività, già proficuamente avviate, è stata intrapresa una negoziazione fra le Parti stesse al fine di verificare i termini ed i contenuti della nuova Convenzione.

I susseguiti, profici contatti tra le Parti hanno condotto ad un testo negoziato e condiviso in cui IIT ha recepito le osservazioni formulate da Sapienza in merito al riconoscimento dell'importanza del ruolo ricoperto dalla nostra Università nell'ambito delle collaborazioni di ricerca.

L'atto così predisposto presenta, come allegati parte integrante, i seguenti documenti:

1. Research Project 2017-2021
2. Accordo di affiliazione
3. Accordo per la protezione e la valorizzazione della proprietà intellettuale
4. Disciplina in materia ambientale.

La Convenzione avrà durata di tre anni e potrà essere rinnovata soltanto previo espresso accordo scritto tra le Parti.



Consiglio di
Amministrazione

Seduta del

APR. 2017

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Area di Supporto alla Ricerca
e Trasferimento Tecnologico - ASuRTT
Ufficio Fundraising e Progetti
Il Capo dell'Ufficio
Dott. Claudio Bartoletti

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Area di Supporto alla Ricerca
e Trasferimento Tecnologico - ASuRTT
Ufficio Fundraising e Progetti
Il Capo dell'Ufficio
Dott. Claudio Bartoletti

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Area di Supporto alla Ricerca
e Trasferimento Tecnologico - ASuRTT
Ufficio Fundraising e Progetti
Il Capo dell'Ufficio
Dott. Claudio Bartoletti

Nelle seduta del 28.3.2017 il Senato Accademico con deliberazione n. 79/17 ha stabilito di approvare, per la parte di competenza, la stipula della nuova Convenzione Quadro tra Sapienza e l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) per il Centro Life-Nanoscience CLNS@SAPIENZA.

ALLEGATI PARTE INTEGRANTE:

- Testo della nuova Convenzione Quadro;
- Research Project 2017-2021

ALLEGATI IN VISIONE:

- Convenzione Quadro sottoscritta nel 2011;
- Deliberazione n. 207/16 del Senato accademico, seduta del 5.7.2016;
- Deliberazione n. 284/16 del Consiglio di Amministrazione, seduta del 12.7.2016;
- Deliberazione n. 35/17 del Senato Accademico, seduta del 16.2.2017;
- Deliberazione n. 79/17 del Consiglio di Amministrazione, seduta del 21.2.2017;
- Deliberazione n. 79/17 del Senato Accademico, seduta del 28.3.2017



..... O M I S S I S

Consiglio di
Amministrazione

Seduta del

- 4 APR. 2017

DELIBERAZIONE N. 128/17

IL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

- Letta la relazione istruttoria;
- Viste le delibere n. 207 del Senato Accademico del 5 luglio 2016 e n. 284 del Consiglio di Amministrazione del 12 luglio 2016 con le quali è stata inizialmente prorogata fino al 2 dicembre 2016 la Convenzione Quadro tra Sapienza e l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) per l'istituzione del Centro Life-Nanoscience CLNS@SAPIENZA scaduta il 3 giugno 2016;
- Viste, altresì, le delibere n. 35 del Senato Accademico del 16 febbraio 2017 e n. 79 del Consiglio di Amministrazione del 21 febbraio 2017 con le quali la proroga della Convenzione de quo è stata estesa al 2 giugno 2017 in attesa di addivenire all'individuazione di un nuovo testo condiviso;
- Letto il testo della nuova Convenzione Quadro tra Sapienza e l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) per l'istituzione del Centro Life-Nanoscience CLNS@SAPIENZA;
- Considerata la valenza della collaborazione e degli obiettivi prefissati e raggiunti nell'ambito delle iniziative ad oggi intraprese;
- Valutata la necessità di proseguire la collaborazione tra Sapienza e IIT;
- Vista la delibera n. 78 del Senato Accademico del 28 marzo 2017;
- Presenti n. 12, votanti n. 10: con voto unanime espresso nelle forme di legge dal rettore e dai consiglieri: Polimeni, Nocifora, Azzaro, Colotta, Gras, Altezza, Chiaranza, Marzano e Lodise

DELIBERA

di approvare la stipula della nuova Convenzione Quadro tra Sapienza e l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) per il Centro Life-Nanoscience CLNS@SAPIENZA.

Letto e approvato seduta stante per la sola parte dispositiva.

IL SEGRETARIO
Carlo Musto D'Amore

IL PRESIDENTE
Eugenio Gaudio

..... O M I S S I S

CONVENZIONE QUADRO
PER IL CENTRO LIFE-NANOSCIENCE (CLNS@Sapienza)
DELL'ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA
PRESSO L'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA LA SAPIENZA

TRA

La Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, con sede legale in Genova, Via Morego 30, C.F. 97329350587, rappresentata dal Direttore Scientifico, prof. Roberto Cingolani (di seguito anche indicata come “la Fondazione” o “IIT”)

E

L’Università degli Studi di Roma la Sapienza, con sede legale in Roma, P.le Aldo Moro 5, C.F. n. 80209930587, PI n. 02133771002, rappresentata dal Rettore Prof. Eugenio Gaudio (di seguito anche indicata come “Sapienza” o “l’Università”)

di seguito congiuntamente denominate “le Parti”

PREMESSO CHE

- a) la Fondazione, ai sensi dell’art. 4 del decreto legge 30 settembre 2003, n.269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, ha tra i suoi scopi istitutivi quello di promuovere lo sviluppo tecnologico del Paese e, in particolare, di contribuire a svilupparne l’eccellenza scientifica e tecnologica assicurando l’apporto di ricercatori italiani e stranieri;
- b) per il conseguimento di questi scopi, la Fondazione provvede anche tramite la costituzione di Laboratori destinati a realizzare specifici programmi scientifici, nell’ambito di accordi di collaborazione con altre Istituzioni o Enti di ricerca pubblici e/o privati;
- c) ai sensi del Regolamento di Funzionamento Generale IIT, il Direttore scientifico della Fondazione è responsabile dell’attuazione delle strategie e delle delibere del Comitato Esecutivo e dell’allocazione dei fondi alle strutture di ricerca nel rispetto del piano strategico, nonché della coerenza tra le attività scientifiche e i progetti di utilizzo della tecnologia della Fondazione, coordinando le attività di formazione di IIT;
- d) Sapienza si prefigge di valorizzare il rapporto tra formazione e ricerca scientifica nonché la collaborazione interdisciplinare tra i settori scientifico-disciplinari in essa rappresentati, anche allo scopo di favorire la sua migliore interazione con l’esterno e per il raggiungimento dei suoi fini istituzionali;

- e) a tale scopo l'Università, come centro di ricerca scientifica nazionale ed internazionale, promuove e attiva forme di collaborazione con altri atenei, centri di ricerca, enti pubblici locali, nazionali e internazionali, con istituzioni scientifiche, culturali ed economiche, pubbliche e private;
- f) presso l'Università è operante il Complesso ex Regina Elena sito in Roma, Viale Regina Elena, di proprietà demaniale e concesso in uso perpetuo a titolo gratuito all'Università, presso il quale si realizzano attività di ricerca e formazione ai più elevati standard di qualità;
- g) Sapienza e IIT, ravvisando l'opportunità di proseguire l'attività di ricerca congiunta utilizzando sinergicamente le reciproche risorse e valorizzando lo scambio di conoscenze e professionalità, hanno manifestato il comune interesse di collaborare: 1) per la prosecuzione delle attività di ricerca congiunta già proficuamente avviate mediante la sottoscrizione, in data 3 giugno 2011, della *Convenzione Quadro per la realizzazione del Centro Life-Nanoscience dell'Istituto Italiano di Tecnologia con l'Università di Roma La Sapienza* prorogata sino a tutto il 2 giugno 2017 con delibera del Senato Accademico n. 35/17 e del Consiglio di Amministrazione n. 79/17; 2) per la realizzazione di un programma scientifico in ambito life-nanoscience (Allegato 1), come previsto dalla presente Convenzione e dai relativi Allegati.

Tutto ciò premesso, le Parti convengono e stipulano quanto segue:

Art. 1

Premesse e Allegati

Le Premesse e gli Allegati formano parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.

Art. 2

Oggetto

2.1 Sapienza ed IIT, nell'ambito dei fini previsti dai rispettivi ordinamenti e statuti, si impegnano reciprocamente a consolidare i rapporti di collaborazione istituzionale e scientifica secondo le modalità di cui alla presente Convenzione.

2.2 In particolare, le Parti dichiarano e riconoscono i propri reciproci impegni in relazione alla prosecuzione delle attività scientifiche da realizzarsi sia presso il Centro di Ricerca IIT (CLNS@Sapienza) sia presso i Laboratori dipartimentali della Sapienza, al fine di consentire l'esecuzione del programma di ricerca indicato nell'Allegato 1).

Art. 3

Impegni della Sapienza

3.1 Sapienza si impegna a collaborare e a supportare le attività inerenti l'oggetto della presente Convenzione.

Sapienza, in particolare, conferma l'impegno a concedere a IIT per l'intera durata della presente Convenzione la disponibilità di una porzione degli immobili citati in premessa sub lett. f) pari a circa 1.596 mq, comprensiva di studi, laboratori e spazi comuni. Per i suddetti spazi è previsto un rimborso dei costi connessi al funzionamento come da successivo art. 4.

Tale porzione è composta da:

- a) una parte (pari ad una superficie linda di mq 1.170) al piano terra dell'Edificio B del complesso dell'ex Regina Elena, come meglio evidenziata nella planimetria Allegato 5, dotata di servizi necessari per l'allestimento come laboratori ed uffici e dedicata integralmente a IIT alle condizioni e con le modalità definite nella presente convenzione;
- b) un'ulteriore parte (pari a una superficie linda di mq 426.00) posta al piano quarto dell'Edificio C del complesso dell'ex Regina Elena costituita da locali destinati ad uffici e laboratori come risulta dalla planimetria Allegato 5.

Tutti i locali di cui alle lettere precedenti fruiscono dell'approvvigionamento di acqua, energia elettrica nonché dei servizi di condizionamento/riscaldamento, manutenzione ordinaria e straordinaria edile, impiantistica e dei presidi antincendio, rete web, pulizia, portierato, guardiania e sorveglianza, relativi all'intero complesso, il tutto erogato alle medesime condizioni e con le stesse modalità con cui è erogato a Sapienza a cui resta la gestione unitaria e integrale degli immobili del complesso dell'ex Regina Elena, fatta eccezione per le migliorie, addizioni e manutenzioni di cui all'art. 4.3. Gli oneri per i tributi locali, inclusa la Tarsu, restano intestati a Sapienza e saranno rimborsati pro quota tra i costi di gestione e funzionamento di cui all'art. 4, lett. f), così come la manutenzione straordinaria.

Sapienza garantisce che gli spazi sono in regola con tutte le autorizzazioni e normative vigenti e a tal fine dichiara e garantisce a IIT di essere in possesso di:

- Certificato di agibilità dei locali;
- Certificati di conformità degli impianti;
- Certificato di verifica degli impianti di messa a terra;
- Certificato di verifica dell'impianto per le scariche atmosferiche;
- Certificato di autorizzazione agli scarichi idrici;
- Certificato di autorizzazione alle emissioni in atmosfera;
- Certificato di Prevenzione Incendi.

Sarà cura dell'ufficio tecnico della Sapienza prendere contatto con l'ufficio tecnico di IIT e fornire copia della documentazione.

3.2 Con convenzioni attuative da concordarsi con i dipartimenti interessati, si potrà prevedere la temporanea dislocazione di strumentazione scientifica di proprietà di IIT presso i dipartimenti stessi in quanto, e se, finalizzata alla migliore esecuzione dei programmi di ricerca.

Analogamente potrà regolamentarsi l'accesso e l'utilizzo della strumentazione al personale di IIT ed ai dottorandi affiliati ad IIT ed impegnati nelle attività oggetto della presente convenzione.

3.3 Sapienza si impegna, infine, a valutare l'opportunità di attivare, tramite apposite convenzioni stipulate tra le Parti, posizioni di dottorato di ricerca in ambiti disciplinari attinenti al progetto scientifico di cui all'Allegato 1), previa verifica della fattibilità e nel rispetto della normativa vigente.

Art. 4

Impegni di IIT

4.1 La Fondazione IIT, fermo restando quanto previsto ai successivi artt. 10, 11 e 12, si impegna a:

- a) proseguire le attività di ricerca del CLNS@Sapienza presso i locali di cui al precedente art. 3.1 lett. a) e b), nonché a svolgere presso tali locali il programma scientifico dettagliato nell'Allegato 1. Al programma di ricerca parteciperà il personale Sapienza affiliato, nonché ricercatori IIT e dottorandi affiliati a IIT, appositamente reclutati allo scopo.
- b) informare preventivamente l'Università circa l'eventuale installazione di macchinari e attrezzature scientifiche non previste nell'Allegato 1 da collocare negli spazi assegnati dall'Università di cui all'art. 3.1 lett. a) e b), anche al fine di verificare il rispetto della normativa sulle misure di prevenzione e tutela della salute e della sicurezza sul luogo di lavoro. L'Università dovrà comunicare, entro 30 giorni dalla ricezione dell'informativa, le sue eventuali osservazioni, in assenza delle quali IIT potrà procedere all'installazione; diversamente, l'installazione di macchinari e attrezzature scientifiche previste all'Allegato 1, sarà concordata di volta in volta dai Responsabili della sicurezza delle Parti;
- c) consentire al personale dell'Università, impegnato nelle attività oggetto della presente convenzione, l'accesso al CLNS@Sapienza e l'utilizzo della strumentazione scientifica e delle facility ivi presenti, secondo le modalità previste dalle Policy e dalle procedure interne ad IIT, garantendo, sin d'ora, che la strumentazione scientifica e le facility messe a disposizione nell'ambito della presente convenzione saranno pienamente conformi alle norme vigenti in

materia di sicurezza ed igiene sui luoghi di lavoro e che sarà sua esclusiva responsabilità provvedere alla loro manutenzione ordinaria e straordinaria;

d) consentire a laureandi, assegnisti di ricerca, dottorandi e borsisti dell'Università, di volta in volta nominativamente indicati dal Direttore del Dipartimento di riferimento, l'accesso temporaneo alle strumentazioni e facility di cui al precedente punto c), alle condizioni e con le modalità stabilite con le procedure ivi richiamate;

e) in attuazione di quanto previsto dal punto precedente, IIT valuterà di estendere nell'ambito delle categorie di cui alla lettera c) e d) del su citato comma ed all'interno dei nominativi individuati per svolgere progetti di ricerca di comune interesse presso il Centro, la disciplina dei soggetti "Affiliati" nel rispetto e secondo le modalità previste dalle vigenti Policy e Procedure di IIT e dall'Allegato 2 (Accordo di Affiliazione) alla presente Convenzione.

Sarà cura dei soggetti individuati richiedere alle proprie strutture di appartenenza la relativa autorizzazione, laddove necessaria;

f) rimborsare all'Università le spese ed i costi di gestione e funzionamento dei locali concessi in uso all'IIT, di cui all'art. 3.1. Gli importi da rimborsare sono stati concordemente stimati dalle parti sulla base dell'incidenza dei costi annui sostenuti da Sapienza, calcolati in proporzione alle superfici concesse, sulla base di un provvedimento ricognitivo.

I suddetti importi verranno comunicati annualmente dall'Università e dovranno essere corrisposti in via anticipata entro il primo trimestre di ogni anno mediante bonifico bancario intestato all'Università di Roma La Sapienza, IBAN N. IT71|0200805227000400014148 o altro istituto di credito cassiere che La Sapienza si impegna a comunicare.

g) a fare uso dei locali messi a disposizione dalla Sapienza esclusivamente per le finalità istituzionali di ricerca scientifica di interesse pubblico e di cui all'Allegato 1, con espresso divieto di svolgimento di attività di tipo prevalentemente commerciale, e nel rispetto delle normative e regolamenti interni della Sapienza.

4.2 IIT assume i seguenti ulteriori obblighi riguardanti i locali di cui all'art. 3.1 e così è tenuta a:

a) allocarvi esclusivamente i laboratori e/o studi/uffici di cui al presente accordo;

b) osservare tutte le prescrizioni di leggi in tema di tutela ambientale;

c) conoscere, osservare e far rispettare i regolamenti interni di Sapienza e le disposizioni in materia di sicurezza, mantenendo comunque comportamenti sempre improntati agli usi di civile educazione e convivenza.

4.3 Qualora nei locali di cui all'art. 3.1 si rendessero necessarie migliorie, addizioni e manutenzioni utili alla conservazione degli stessi o connessi allo svolgimento delle attività scientifiche, IIT potrà eseguirli a propria cura e spese, previa preventiva autorizzazione della

Sapienza. Tali migliorie, addizioni e manutenzioni resteranno acquisite gratuitamente a Sapienza senza che IIT possa asportarle o pretendere compensi al termine dell'efficacia del presente atto.

Art. 5

Coordinatore del Centro di Ricerca

5.1 La responsabilità ed il coordinamento del CLNS@Sapienza per l'esecuzione del relativo programma scientifico verranno affidati ad un Coordinatore del Centro.

5.2 Il Coordinatore del Centro è nominato da IIT, di intesa con il Rettore a seguito di bando aperto. Nel Comitato di selezione, formato da tre persone, sarà presente un membro designato dal Rettore di Sapienza.

5.3 Il Coordinatore del Centro presiede il Comitato Bilaterale di cui al successivo art. 6 e riporta al Direttore Scientifico della Fondazione.

5.4 Tra i compiti del Coordinatore del CLNS@Sapienza rientrano le comunicazioni al Direttore Scientifico della Fondazione previste nella presente convenzione.

Art. 6

Comitato Bilaterale

6.1 Al fine di dare corretta ed integrale attuazione alla presente Convenzione, le Parti costituiranno un Comitato Bilaterale composto come segue:

- il Coordinatore del Centro di Ricerca, in qualità di Presidente;
- un membro nominato da IIT entro tre mesi dalla firma della presente Convenzione;
- due membri nominati da Sapienza entro tre mesi dalla firma della presente Convenzione.

6.2 Le regole di funzionamento, convocazione e deliberazione del Comitato Bilaterale verranno stabilite dal Comitato stesso, in via preliminare, nel corso della sua prima riunione.

6.3 Il Comitato delibera a maggioranza degli aventi diritto.

6.4 Il Comitato Bilaterale assumerà tutte le decisioni necessarie a dare piena esecuzione alla Convenzione, potendo a tal fine disciplinare tutti gli aspetti non contemplati specificamente dalla presente Convenzione.

6.5 Il Comitato Bilaterale predisponde annualmente una relazione scientifica e di rendicontazione su tutte le attività svolte congiuntamente con indicazione della allocazione dei fondi disponibili e del loro impiego in Sapienza, specificandone la destinazione in relazione ai progetti in corso di svolgimento. La relazione è trasmessa al Rettore della Sapienza e al Direttore scientifico di IIT.

Art. 7

Progetti comuni

7.1 Le Parti convengono sull'opportunità di promuovere o partecipare ad attività di ricerca congiunta di interesse comune stabilendo fin d'ora che sarà prevalentemente la modalità di partecipazione in partenariato.

7.2 A tal fine, le Parti potranno organizzare convegni, seminari, workshop, pubblicazioni e presentare progetti per l'assegnazione di finanziamenti a livello nazionale, europeo e internazionale.

7.3 Le modalità ed i dettagli della collaborazione saranno definiti mediante separati e specifici Accordi di dettaglio, che disciplineranno tutti gli aspetti della collaborazione.

7.4 Gli overhead prodotti dai progetti di ricerca competitivi, regionali, nazionali o internazionali, saranno impiegati da Sapienza in attività di ricerca di tipo generale.

Art. 8

Accordi attuativi

Ciascun Accordo di cui al precedente articolo 7.3 dovrà indicare:

- gli obiettivi da conseguire, le specifiche attività da espletare e gli impegni da assumere;
- la durata dell'Accordo;
- i responsabili scientifici della collaborazione oggetto della convenzione attuativa per ciascuna delle Parti;
- il personale dipendente e/o parasubordinato dell'Università e del Centro impegnato nell'attività oggetto della collaborazione;
- i locali e le strutture destinate allo svolgimento delle iniziative nel rispetto dei regolamenti interni delle Parti;
- gli oneri in termini di risorse umane, finanziarie e strumentali, per la realizzazione delle attività oggetto dell'Accordo;
- i criteri di ripartizione degli oneri di cui al punto precedente e le modalità e i tempi di rendicontazione.

Art. 9

Sicurezza - Responsabilità - Assicurazioni

9.1 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.

9.2 Pertanto, in caso di accesso di dipendenti, collaboratori o persone comunque legate ad una Parte presso i locali e i laboratori dell'altra Parte, ciascuna Parte sarà responsabile della formazione dei propri dipendenti e collaboratori sui rischi presenti e sulle misure e regole da osservare nei locali e laboratori dell'altra Parte. A tale scopo, il RSPP della Parte ospitante prenderà contatto immediato, prima dell'accesso alle strutture, con il RSPP dell'altra Parte e provvederà ad informarlo circa i rischi specifici connessi allo svolgimento dell'attività presso i locali e laboratori della Parte ospitante, nonché comunicando le misure di sicurezza e prevenzione in essere ed il modo per accedervi.

9.3 Fermo restando quanto previsto dai precedenti commi 1 e 2, i datori di lavoro Sapienza e IIT, ai sensi e per gli effetti del D. Lgs n. 81/08, si impegnano comunque a promuovere la cooperazione ed il coordinamento allo scopo di garantire la tutela della salute e la sicurezza dei lavoratori che saranno occupati nelle attività oggetto della presente Convenzione. In questo senso, l'Università e IIT si impegnano a comunicarsi vicendevolmente, con cadenza annuale, per mano dei rispettivi Servizi di Prevenzione e Protezione, l'elenco nominativo dei soggetti individuati ai sensi dell'art. 2 comma 4, del D. M. 5 agosto 1998, n. 363, cui competono gli obblighi previsti dal D. Lgs. n. 81/08.

9.4 Sapienza si impegna a garantire la rispondenza dei locali concessi all'IIT, nonché degli spazi di uso comune (quali connettivo e servizi), alle vigenti normative in materia di sicurezza nei luoghi di lavoro. Un documento generale di valutazione dei rischi, redatto dal Servizio Prevenzione e Protezione dell'Università, verrà consegnato a IIT.

9.5 IIT si impegna per suo conto ad assicurare, per le attività svolte all'interno dei locali medesimi, l'applicazione delle misure generali e specifiche per la protezione della salute dei lavoratori. Il datore di lavoro di IIT si impegna altresì ad individuare e valutare i rischi cui sono esposti i propri lavoratori per effetto dell'attività svolta, nonché a trasmettere formalmente all'Università copia del documento di cui all'art. 17, comma 1, lettera a, del D. Lgs n. 81/08. Ogni qual volta si dovessero verificare modifiche delle attività tali da richiedere un aggiornamento del documento di valutazione dei rischi, IIT provvederà a trasmetterne una copia all'Università.

9.6 Ciascuna Parte si impegna a manlevare e tenere indenne l'altra Parte da ogni azione, pretesa o istanza promossa da terzi per ottenere il risarcimento di danni provocati da propri dipendenti e collaboratori, o da persone comunque ad essa legate, indipendentemente dal luogo in cui sia avvenuto il fatto produttivo di danno.

9.7 Sapienza garantisce che il proprio personale, dipendente e/o parasubordinato, e i propri studenti, che eventualmente svolgeranno le attività di comune interesse presso il CLNS@Sapienza saranno soggetti a copertura assicurativa a esclusivo onere e carico di Sapienza in relazione a infortuni, morte, malattia professionale, danno biologico e responsabilità civile verso terzi.

9.8 IIT garantisce che il proprio personale, dipendente e/o parasubordinato, che eventualmente svolga le attività di comune interesse presso i locali di Sapienza sarà soggetto a copertura assicurativa a esclusivo onere e carico di IIT in relazione a infortuni, morte, malattia professionale, danno biologico e responsabilità civile verso terzi.

9.9 Gli studenti di Dottorato affiliati a IIT, che eventualmente svolgeranno le attività oggetto della Convenzione presso i locali di Sapienza, saranno soggetti alle coperture assicurative obbligatorie a carico dell'Università di provenienza.

9.10. Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, ad integrare le coperture assicurative di cui al precedente comma con quelle ulteriori che si rendessero eventualmente necessarie in relazione alle particolari esigenze poste dalle specifiche attività che verranno di volta in volta realizzate, previa verifica di sostenibilità finanziaria.

9.11 Ciascuna delle Parti, inoltre, dichiara e garantisce che svolgerà la propria attività in conformità con tutte le normative vigenti, nessuna esclusa e/o eccettuata.

Art. 10

Pubblicazioni e Proprietà intellettuale

10.1 Le Parti si impegnano ad incoraggiare azioni divulgative congiunte attraverso pubblicazioni scientifiche, partecipazioni congressuali e, più in generale, divulgazione dei risultati derivanti dalla collaborazione di cui alla presente Convenzione, dandone altresì adeguato risalto in tutte le comunicazioni verso l'esterno. Le Parti si impegnano a condividere i contenuti di ogni atto divulgativo proposto, fornendo al responsabile di progetto dell'altra Parte copia della pubblicazione e/o presentazione almeno 30 (trenta) giorni prima della data di divulgazione prevista; qualora, in tale periodo di 30 giorni, la Parte ricevente rilevi che il documento contiene Informazioni Confidenziali appartenenti ad una delle Parti o risultati suscettibili di tutela brevettuale o altra protezione, la Parte proponente la pubblicazione sarà tenuta alla rimozione delle Informazioni Confidenziali – come definite dall'Art. 16 di seguito – o a differire la pubblicazione per il tempo necessario a consentire la protezione dei risultati.

10.2 Tutte le pubblicazioni del personale di IIT e del personale della Sapienza, dovranno riportare esplicitamente, ove questa ricorra, l'affiliazione ad IIT e a Sapienza anche ove la pubblicazione sia comune ad altri enti o istituzioni.

10.3 Le modalità di protezione e valorizzazione della proprietà intellettuale generata dalle Parti ai sensi della presente Convenzione sono definite nell'Allegato 3, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.

Art. 11 Tutela Ambientale

11.1 Quanto concerne la Tutela Ambientale è contenuto nell'Allegato 4, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.

Art. 12 Valutazione

12.1 Lo sviluppo del CLNS@Sapienza è oggetto di valutazione da parte del Comitato tecnico-scientifico IIT.

12.2 L'esecuzione del relativo programma di ricerca è oggetto di valutazione da parte del Comitato Bilaterale di cui all'art. 6.

12.3 Nell'ipotesi in cui, sulla base della valutazione di cui al precedente comma, il Comitato Bilaterale dovesse ritenere gravemente insufficiente lo sviluppo del Centro di Ricerca e/o l'esecuzione del relativo programma scientifico, IIT avrà la facoltà di interrompere ogni attività del Centro di Ricerca nonché il relativo programma scientifico.

Art. 13

Durata

13.1 La presente Convenzione avrà durata di tre anni, a decorrere dalla data della sua ultima sottoscrizione e potrà essere rinnovata soltanto previo espresso accordo scritto tra le Parti.

Art. 14

Recesso

14.1 IIT ha la facoltà di recedere anticipatamente dalla presente Convenzione nell'ipotesi in cui il Comitato Tecnico Scientifico della Fondazione, all'esito della valutazione di cui al precedente art. 12, dovesse ritenere gravemente insufficiente lo sviluppo del CLNS@Sapienza e/o l'esecuzione del relativo programma scientifico, nonché in ogni ipotesi di accertato mancato rispetto degli impegni assunti dall'Università con la presente Convenzione.

In tali ipotesi, la Fondazione dovrà comunicare la volontà di recesso, motivata in relazione alle circostanze che l'hanno giustificata, a mezzo raccomandata a.r. e dovrà liberare gli spazi e i locali dell'Università entro 6 mesi dal ricevimento, da parte dell'Università della predetta raccomandata.

14.2 L'Università ha la facoltà di recedere anticipatamente dalla presente Convenzione in ogni ipotesi di accertato mancato rispetto degli impegni assunti da IIT con la presente Convenzione.

14.3 Il recesso produce i suoi effetti tra le Parti dopo 6 mesi dalla ricezione della comunicazione scritta.

Art. 15

Tutela dei dati personali

15.1 Le Parti dichiarano espressamente di essere informate e di acconsentire che i "dati personali" forniti, anche verbalmente, per l'attività precontrattuale o comunque raccolti in conseguenza e nel corso dell'esecuzione della presente Convenzione, verranno trattati esclusivamente per le finalità della Convenzione, mediante consultazione, elaborazione, interconnessione, raffronto con altri dati e/o ogni ulteriore elaborazione manuale e/o automatizzata.

15.2 Ai sensi e per gli effetti di quanto previsto dal D. Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 (Codice della privacy), ciascuna Parte agirà in qualità di autonomo titolare del trattamento con riferimento ai dati personali - di qualsiasi soggetto - implicati dallo sviluppo del programma di ricerca e delle attività correlate. In particolare, rispetto ai dati personali di qualsiasi soggetto rispetto ai quali ciascuna delle Parti abbia il potere autonomo di prendere le decisioni circa le finalità e le modalità del trattamento – ivi incluse le misure di sicurezza –, ciascuna delle Parti si impegna ad assolvere a tutti gli obblighi sul trattamento previsti dal Codice della privacy. Le Parti potranno esercitare in qualsiasi momento i diritti sui propri dati personali così come disposto dall'articolo 7 del Codice della privacy.

Art. 16 - Riservatezza

16.1 Fermo restando quanto stabilito dal precedente articolo 10.1, le Parti si impegnano, per tutta la durata della Convenzione e per i 5 (cinque) anni successivi alla sua scadenza, i) a non divulgare le informazioni confidenziali - intendendosi a titolo meramente esemplificativo sia quelle riguardanti il programma di ricerca di cui all'Allegato 1 della presente Convenzione, sia quelle relative all'attività delle Parti ("Informazioni Confidenziali") - né in tutto né in parte, direttamente o indirettamente, ii) a non renderle in alcun modo accessibili a soggetti terzi se non espressamente autorizzati dall'altra Parte, iii) a limitare internamente l'accesso alle informazioni confidenziali a

quelle persone per le quali la rivelazione è essenziale per lo svolgimento dei programmi di ricerca, le quali saranno altresì soggette allo stesso obbligo di segretezza, iv) a non utilizzarle, né in tutto né in parte, direttamente o indirettamente, per fini diversi da quanto previsto dalla Convenzione, v) 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, e vi) a usare lo stesso grado di diligenza richiestogli per proteggere le proprie Informazioni 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.

16.2 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 la 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.

16.3 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 presente 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 dal ricevente in modo indipendente, sempreché la Parte ricevente possa fornire la prova di aver autonomamente sviluppato detta informazione.

Art. 17

Leale Collaborazione

17.1 Le Parti si impegnano ad improntare i loro rapporti ad un principio di leale collaborazione evitando qualsiasi comportamento od azione che possano risultare dannosi ad una delle parti stesse.

Art. 18
Controversie

18.1. Per ogni eventuale controversia che dovesse sorgere tra l'IIT e l'Università in merito all'applicazione, interpretazione, esecuzione, risoluzione della presente convenzione, le Parti si impegnano ad esperire tentativo per comporre la controversia tra di esse insorta.

18.2 In caso di mancato raggiungimento di un accordo bonario, per la composizione amichevole della controversia, sarà competente il Foro di Roma.

Art. 19
Registrazione

19.1 La presente Convenzione viene redatta in triplice originale ed è soggetta a registrazione in caso d'uso. Le spese di registrazione saranno a carico della Parte richiedente.

Art. 20
Miscellanea

20.1 La presente Convenzione ed i singoli diritti ed obblighi da essa nascenti non potranno essere da una Parte ceduti a terzi senza il preventivo consenso dell'altra Parte.

20.2. Qualsiasi comunicazione da effettuarsi ai sensi e per gli effetti della presente Convenzione dovrà essere effettuata a mezzo raccomandata A.R. o posta elettronica certificata ai seguenti indirizzi:

quanto a IIT:

Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia
Via Morego, 30
16163 Genova
tel. 01071781
pec: roo@pec.iit.it

quanto a Sapienza:

Università degli Studi di Roma la Sapienza
P.le Aldo Moro, 5
00185 Roma
Tel. 06.49910020
pec: protocollosapienza@cert.uniroma1.it

20.3 Qualora vi siano variazioni agli indirizzi o nominativi delle persone sopra citati, le Parti dovranno darne immediata comunicazione per iscritto.

20.4 La presente Convenzione è frutto di negoziazione tra le Parti, le quali dichiarano di essere giunte alla sua stipula e sottoscrizione solo dopo aver attentamente valutato ed accettato ogni sua parte, ivi compresi le Premesse e gli Allegati.

Roma,

Università degli Studi di Roma
La Sapienza
IL RETTORE
Prof. Eugenio Gaudio

Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia
IL DIRETTORE SCIENTIFICO
Prof. Roberto Cingolani

Allegato 1: Progetto Scientifico

Allegato 2: Accordo di affiliazione

Allegato 3: Accordo per la protezione e la valorizzazione della proprietà intellettuale

Allegato 4: Disciplina in materia ambientale

Allegato 5: Planimetrie

ALLEGATO 2
ACCORDO DI AFFILIAZIONE

L'Università degli Studi di Roma la Sapienza, con sede legale in Roma, P.le Aldo Moro 5, C.F. 80209930587, in persona del Rettore Prof. Eugenio Gaudio, domiciliato per la carica presso la sede legale, debitamente autorizzato alla firma del presente atto, nel prosieguo (l' "Università")

E

La Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, con sede legale in Genova, Via Morego n. 30, codice fiscale 97329350587, in persona del Direttore Scientifico, prof. Roberto Cingolani, domiciliato per la carica presso la sede legale (di seguito anche indicata come "la Fondazione" o "IIT")

di seguito congiuntamente denominate "le Parti"

PREMESSO CHE

- a) Il presente accordo costituisce un allegato alla convenzione quadro (d'ora in poi, "la Convenzione") finalizzata alla prosecuzione delle attività previste presso il Centro di Ricerca Life nanoscience (d'ora in poi, "Centro di Ricerca IIT" o "Centro") al fine di consentire l'esecuzione del progetto di ricerca indicato nell'Allegato 1;
- b) gli articoli 3) e 4) della suddetta Convenzione prevedono gli impegni che le parti hanno vicendevolmente assunto e, in particolare, la possibilità offerta al personale dipendente, collaboratore e in formazione delle Parti di frequentare le rispettive strutture e servizi;
- c) con il presente Allegato, le Parti hanno ravvisato la necessità di regolamentare le modalità tramite le quali il personale dipendente, collaboratore e in formazione dell'Università può essere chiamato a partecipare alle attività scientifiche del Centro di Ricerca IIT;

convengono e stipulano quanto segue:

Art. 1
Premesse

Le Premesse formano parte integrante e sostanziale del presente Accordo.

Art. 2
Oggetto

Con il presente atto, nell'ambito dei fini previsti dai rispettivi ordinamenti e statuti, le parti intendono disciplinare le modalità di affiliazione del personale dipendente, collaboratore e in formazione, di cui all'art. 4.1 lettere c) e d) della Convenzione Quadro, dell'Università alle attività del Centro di Ricerca IIT.

Art. 3
Modalità di affiliazione

3.1 Il personale dell'Università interessato a partecipare all'esecuzione del programma di ricerca del Centro di Ricerca IIT sarà individuato dal Comitato Bilaterale di cui all'Art. 6 della Convenzione Quadro.

3.2 L'individuazione di tali soggetti deve essere compiuta da parte del Comitato Bilaterale secondo criteri trasparenti, riferiti esclusivamente alle doti intellettuali e pratiche manifestate, al curriculum scientifico e alla capacità di inserirsi con successo nell'organizzazione e nei programmi del Centro.

3.3 Il Comitato Bilaterale inviterà il soggetto ad affiliarsi al Centro. L'affiliazione sarà predisposta per programmi scientifici specifici e per un periodo determinato comunque non superiore alla durata del programma del Centro stesso.

Art. 4
Status, diritti e doveri dell'affiliato

4.1 La qualità di affiliato non implica un cambiamento di status o l'insorgere di alcun vincolo contrattuale con IIT. Ai fini dell'affiliazione, è onere dei soggetti individuati richiedere alle proprie strutture di appartenenza la relativa autorizzazione.

4.2 Gli affiliati hanno pieno titolo a partecipare alle attività di ricerca in condizioni di parità con il personale dipendente e collaboratore della Fondazione IIT.

4.3 Gli affiliati avranno accesso all'uso dei servizi tecnico-scientifici, degli strumenti e delle apparecchiature del Centro di Ricerca IIT, secondo le modalità stabilite dal Coordinatore del Centro, che dovranno essere coerenti con il più efficace svolgimento delle attività del Centro.

4.4 L'attività degli affiliati è a titolo gratuito e gli stessi hanno diritto esclusivamente al rimborso delle spese di viaggio, vitto e alloggio, qualora la trasferta sia effettuata per finalità connesse allo svolgimento del programma di ricerca, su richiesta del Coordinatore.

4.5 Gli affiliati conformano la loro condotta, al pari dei dipendenti e collaboratori della Fondazione, ai codici di comportamento e alle disposizioni contenute nei regolamenti e nelle policy della Fondazione.

4.6 Come richiesto dal D.Lgs. 81/2008 e successive modifiche e integrazioni, la Fondazione fornirà agli affiliati tutte le informazioni relative ai rischi sulla tutela della salute e sicurezza sul lavoro nonché sui rischi specifici attinenti alle loro attività e sulle misure di prevenzione e protezione previste.

Art. 5
Assicurazioni

L'Università dà atto che il proprio personale dipendente, collaboratore e in formazione, di cui all'art. 4.1 lettere c) e d) della Convenzione Quadro, chiamato a svolgere attività presso i locali di IIT secondo quanto previsto dal presente Accordo in qualità di affiliato, è in regola con le coperture assicurative previste dalla vigente normativa, per infortuni, morte, malattia professionale, danno biologico e responsabilità civile terzi.

Art. 6
Durata dell'affiliazione

Gli affiliati partecipano alle attività di ricerca del Centro per un tempo determinato, comunque non superiore alla durata della Convenzione Quadro, e con un impegno di tempo stabilito dal Comitato Bilaterale.

Art. 7
Pubblicazioni e Proprietà intellettuale

7.1 Tutte le pubblicazioni degli autori facenti parte dello staff di ricerca del Centro di Ricerca IIT e del personale della Sapienza, dovranno riportare esplicitamente, ove questa ricorra, la affiliazione ad IIT e a Sapienza anche ove la pubblicazione sia comune ad altri enti o istituzioni.

7.2 Tale obbligo riguarda anche le pubblicazioni dei soggetti affiliati relativamente all'attività scientifica svolta su programmi del Centro stesso.

7.3 Resta inteso che in base alla normativa vigente, nell'ambito dei processi di valutazione dei risultati della ricerca, i prodotti dei ricercatori:

- Sapienza saranno considerati attribuiti all'Ateneo;
- IIT saranno considerati attribuiti alla Fondazione.

7.4 I prodotti dei ricercatori Sapienza dovranno comunque essere inseriti nel Catalogo della Ricerca di Ateneo IRIS.

7.5 Le modalità di gestione della proprietà intellettuale sviluppata durante la collaborazione sono regolate dall'Allegato 3 alla presente Convenzione

Art. 8
Rinvio

Resta inteso tra le Parti che, per quanto qui non espressamente previsto e/o richiamato, restano ferme le previsioni contenute nella Convenzione Quadro, nessuna esclusa e/o eccettuata, e che, laddove non diversamente precisato, i termini utilizzati nel presente Allegato hanno lo stesso significato attribuito loro nella Convenzione Quadro.

ALLEGATO 3

ACCORDO PER LA PROTEZIONE E LA VALORIZZAZIONE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Allegato parte integrante alla Convenzione Quadro per la realizzazione del Centro Life-Nanoscience dell'Istituto Italiano di Tecnologia con l'Università degli Studi di Roma “La Sapienza”.

L'Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, con sede legale in P.le Aldo Moro, 5 cap 00185 Roma (RM) C.F. 80209930587 in persona del Rettore e legale rappresentante Prof. Eugenio Gaudio, domiciliato per la carica presso la sede legale, debitamente autorizzato alla firma del presente atto, nel prosieguo (“Sapienza”)

E

La Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, con sede legale in Genova, Via Morego n. 30, codice fiscale 97329350587, in persona del Direttore Scientifico, prof. Roberto Cingolani, domiciliato per la carica presso la sede legale (di seguito anche indicata come “la Fondazione” o “IIT”)

PREMESSO CHE

- a) Il presente accordo costituisce un allegato alla Convenzione Quadro (d'ora in poi, “la Convenzione”) finalizzata alla prosecuzione delle attività previste presso il Centro di Ricerca Life Nanoscience, IIT@Sapienza (d'ora in poi, “IIT@Sapienza” o “Centro”) al fine di consentire l'esecuzione del progetto di ricerca indicato nell'Allegato 1;
- b) gli articoli 3) e 4) della suddetta Convenzione prevedono gli impegni che le Parti hanno vicendevolmente assunto e, in particolare, la possibilità offerta al personale dipendente, collaboratore e in formazione, delle Parti di frequentare le rispettive strutture e servizi;
- c) con il presente Allegato, ai sensi e per gli effetti di quanto previsto all'art. 9 della Convenzione, le Parti hanno ravvisato la necessità di regolamentare la disciplina della proprietà intellettuale del personale dipendente, collaboratore e in formazione della Sapienza, che può essere chiamato a partecipare alle attività scientifiche di IIT@Sapienza, e/o di gruppi congiunti formati da personale della Sapienza e personale di IIT;

convengono e stipulano quanto segue:

Definizioni

- a) Per “Affiliati” si intende il personale della Sapienza che, debitamente autorizzato, partecipa all'esecuzione del Programma di Ricerca IIT di cui all'Allegato 1) della Convenzione.
- b) Per “Personale della Sapienza” si intende i lavoratori subordinati di ogni genere, a tempo indeterminato o determinato, nonché studenti, studenti di PhD, borsisti, assegnisti, contrattisti e collaboratori di ogni genere, appartenenti alla Sapienza.
- c) Per “Personale IIT” si intende il personale dipendente nonché il personale a contratto di IIT, come definiti nel “Regolamento IIT sulla Proprietà Industriale” approvato in data 23 novembre 2010.
- d) Per “Invenzione” si intende ogni risultato utile della ricerca scientifica che abbia un valore patrimoniale e/o sia suscettibile di un diritto di esclusiva, come le invenzioni industriali, il software, i procedimenti o i prodotti microbiologici, i disegni e modelli industriali, il know-how, i marchi.

e) Per "Protezione dell'Invenzione" si intende la tutela della Proprietà Intellettuale, realizzabile in diversi modi quali, tra gli altri, i brevetti per invenzione, le registrazioni di disegni e modelli, i marchi. Per brevetti si intendono, inoltre, quelli previsti da convenzioni internazionali, dal diritto comunitario, dalla legislazione nazionale o di ogni altro stato.

Articolo 1 - Oggetto -

1.1 Il presente Accordo ha ad oggetto la disciplina della Proprietà Intellettuale delle Invenzioni che possano derivare dalle seguenti attività:

- A. esecuzione di progetti svolti congiuntamente da IIT e Sapienza, cofinanziati dalle Parti sia in misura paritetica che in diversa proporzione;
- B. esecuzione di progetti svolti congiuntamente da IIT e Sapienza, finanziati da soggetti terzi;
- C. esecuzione del programma di ricerca IIT presso IIT@Sapienza, di cui indicato all'Allegato 1) della Convenzione, con la partecipazione di soggetti Affiliati appartenenti alla Sapienza.

Articolo 2 - Titolarità dei diritti sulle Invenzioni -

2.1. Fermo restando il diritto delle Parti di utilizzare in modo gratuito per le proprie attività di ricerca scientifica la Proprietà Industriale e le Opere protette dal Diritto d'Autore frutto della ricerca, le Parti convengono che la quota di titolarità dei diritti sulle Invenzioni è stabilita come segue:

- i. per le attività di cui all'art. 1.1 (A), la quota di titolarità sarà ripartita tra le Parti in ragione del numero degli inventori di ciascuna Parte, al loro contributo inventivo e all'ammontare del cofinanziamento apportato da ciascuna Parte;
- ii. per le attività di cui all'art. 1.1 (B), la proprietà delle Invenzioni realizzate in comune saranno disciplinate dagli specifici accordi con le terze parti finanziarie;
- iii. per le attività di cui all'art. 1.1 (C), ossia inerenti il programma di ricerca IIT presso il Centro di Ricerca IIT e svolte con la collaborazione di soggetti Affiliati, la quota di titolarità dei diritti sulle Invenzioni sarà ripartita nella misura del 65 % (sessantacinque per cento) a favore di IIT e del 35 % (trentacinque per cento) a favore della Sapienza.

2.2 In tutti i casi, agli inventori spettano i diritti morali sulle proprie Invenzioni, i quali non sono alienabili.

Articolo 3 - Modalità operative -

3.1 Le Parti, di comune accordo, definiranno per iscritto la Parte che sarà responsabile della gestione operativa delle fasi di Protezione e sfruttamento di ciascuna Invenzione (nel seguito "Parte Operativa").

3.2 La Parte Operativa sarà la Parte che possiede la maggiore quota di proprietà dell'Invenzione, secondo quanto disposto dal precedente art. 2, o, in via subordinata e nel caso di quote di proprietà paritetiche, la Parte che verrà designata di comune accordo.

3.3 La Parte Operativa potrà in ogni momento rimettere il mandato, comunicando la sua decisione per iscritto all'altra Parte con un preavviso di 60 giorni.

3.4 La Parte Operativa, per la gestione delle attività di protezione e trasferimento tecnologico delle Invenzioni di cui agli artt. 5.1, 6.2 e 7.2, tratterrà una somma pari al 10% dei ricavi generati dallo sfruttamento delle Invenzioni, al netto delle spese sostenute dalle Parti per la Protezione dell’Invenzione.

Articolo 4 - Interesse alla Protezione e allo sfruttamento dell’Invenzione -

4.1 Le Parti si impegnano, entro un tempo ragionevole e comunque non superiore a 30 (trenta) giorni a decorrere dalla comunicazione di concepimento dell’Invenzione, a comunicarsi reciprocamente il proprio interesse alla Protezione dell’Invenzione e ad individuare la Parte Operativa.

4.2 Nel caso in cui una Parte non abbia interesse alla Protezione dell’Invenzione, l’altra avrà ogni diritto su tale Invenzione e sarà libera di procedere alla sua Protezione ed al relativo sfruttamento senza nulla dovere all’altra Parte, fatto salvo il diritto morale degli inventori ad esserne riconosciuti autori.

Articolo 5 - Disciplina dei diritti di Proprietà Intellettuale a titolarità congiunta -

5.1 La Parte Operativa avrà competenza sulla predisposizione delle domande di brevetto, o di altra forma di privativa industriale, concernenti le Invenzioni di cui è congiunta la titolarità, al loro deposito e prosecuzione, sulla scelta dell’ufficio cui affidare la gestione della procedura di brevettazione nonché sulla proposta dei Paesi e/o le Organizzazioni presso i quali depositare le domande di brevetto in questione. Tale ultima proposta dovrà essere comunicata tempestivamente all’altra Parte la quale, entro il termine massimo di 30 giorni dal ricevimento della sopra citata comunicazione, comunicherà a sua volta la propria decisione sulla proposta della Parte Operativa.

5.2 Le Parti parteciperanno agli oneri che si riferiscono al deposito della domanda di brevetto o di altra forma di privativa industriale, al mantenimento del medesimo, alla sua eventuale estensione internazionale e alle eventuali spese dirette legate alle procedure di valorizzazione dell’Invenzione in relazione alle rispettive quota di titolarità.

5.3 Qualora una Parte decidesse di rinunciare alla partecipazione agli oneri relativi al mantenimento del brevetto o altra forma di privativa industriale e/o all’estensione internazionale, dovrà informare tempestivamente l’altra Parte entro un termine ragionevole, comunque non inferiore a 30 (trenta) giorni precedenti al decorrere dell’atto previsto dalla procedura brevettuale e al relativo impegno di pagamento. In caso di mancata tempestiva comunicazione, la Parte rinunciataria sarà comunque tenuta al rimborso della sua quota di pagamento. La Parte ricevente la comunicazione avrà un diritto di opzione sulla concessione, a titolo gratuito, della piena titolarità del brevetto o altra forma di privativa industriale in quei Paesi non di interesse, o non più di interesse, della Parte rinunciataria. Resta inteso che la Parte rinunciataria non potrà vantare alcun diritto patrimoniale sullo sfruttamento delle privative industriali in quei Paesi nei quali abbia rinunciato.

5.4 Ciascuna Parte s’impegna a distribuire gli eventuali utili e premi inventivi spettanti ai propri inventori in ottemperanza a quanto previsto dai propri Regolamenti interni vigenti in materia. Ciascuna Parte terrà indenne l’altra da eventuali pretese dei propri dipendenti, collaboratori, consulenti o diversi soggetti comunque da essa impiegati per l’esecuzione dei progetti regolati dalla Convenzione e dal presente Accordo, per i compensi concernenti eventuali attività inventive

ai sensi delle norme vigenti.

Articolo 6 - Concessione di Licenze d'uso sulle Invenzioni a titolarità congiunta -

6.1 Ciascuna Parte potrà condurre, anche autonomamente, le attività che verranno ritenute da essa opportune per la promozione delle Invenzioni. In tale caso, ciascuna Parte si impegna a tenere informata con tempestività e con diligenza l'altra Parte sulle azioni di promozione che intraprende e sui risultati da essa raggiunti.

6.2 Le Parti stabiliscono sin da ora che la Parte Operativa avrà competenza esclusiva riguardo alle attività negoziali e alla gestione delle licenze d'uso sulle Invenzioni.

6.3 La Parte non Operativa s'impegna sin da ora a sottoscrivere i contratti di licenza d'uso sulle Invenzioni di cui è congiunta la titolarità, alle condizioni concordate dalla Parte Operativa con il licenziatario e, comunque, informata la Parte non Operativa; la Parte Operativa dovrà gestire tale sua competenza esclusiva secondo le regole di buon comportamento in uso nel settore di riferimento.

6.4 Le Parti stabiliscono sin da ora che tutti i proventi derivanti dalle licenze d'uso delle Invenzioni a titolarità congiunta, al netto delle spese sostenute per la Protezione dell'Invenzione e per le attività di gestione effettuate dalla Parte Operativa di cui agli artt. 5.1, 6.2 e 7.2, saranno suddivisi tra le Parti in proporzione delle rispettive quote di titolarità.

Articolo 7- Riservatezza -

7.1 Le Parti si danno atto che qualunque informazione di carattere tecnico-scientifico comunicata da una delle Parti all'altra e relativa alle Invenzioni ha carattere confidenziale; pertanto, si impegnano a non utilizzarle né comunicarle a terzi, né in tutto né in parte, né direttamente né indirettamente, per fini diversi dall'esecuzione di quanto previsto dal presente Accordo.

7.2 Le Parti s'impegnano, altresì, a sottoscrivere appositi accordi di riservatezza nel caso in cui sottopongano le Invenzioni a terzi possibili licenziatari prima della Protezione delle Invenzioni medesime.

Articolo 8 - Uso del Nome e del Marchio -

8.1 Nessun contenuto di quest'Accordo conferisce alcun diritto di usare per scopi pubblicitari, o per qualsiasi altra attività promozionale, alcun nome, marchio, o altra designazione di entrambe le Parti, incluse abbreviazioni. L'uso del nome è obbligatorio in ambienti scientifici e in documentazioni tecniche, divulgazioni scientifiche e articoli stampa.

Articolo 9 - Integrazioni e Conservazioni degli Effetti -

9.1 Qualsiasi modifica o integrazione del presente Accordo verrà redatta esclusivamente in forma scritta e sarà valida se sottoscritta da entrambe le Parti.

9.2 Le Parti stabiliscono sin d'ora che, nel caso in cui alcune condizioni concordate in questo Accordo vengano ritenute non valide, illegali, o inapplicabili in alcuni aspetti, ciò non influenzera le altre condizioni dell'Accordo, che verrà interpretato come se le condizioni non valide, illegali o inapplicabili non fossero mai state pattuite.

Art. 10 - Rinvio -

10.1 Resta inteso tra le Parti che, per quanto qui non espressamente previsto e/o richiamato, restano ferme le previsioni contenute nella Convenzione, nessuna esclusa e/o eccettuata, e che, laddove non diversamente precisato, i termini utilizzati nel presente Allegato hanno lo stesso significato attribuito loro nella Convenzione.

10.2 Restano altresì ferme le previsioni contenute nel Regolamento Brevetti di Sapienza e nel Regolamento IIT sulla Proprietà Industriale.

ALLEGATO 4
DISCIPLINA IN MATERIA AMBIENTALE--

TRA

L'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", con sede legale in P.le Aldo Moro, 5 cap 00185 Roma (RM) C.F. 80209930587 in persona del Rettore e legale rappresentante Prof. Eugenio Gaudio, domiciliato per la carica presso la sede legale, debitamente autorizzato alla firma del presente atto, nel prosieguo ("Sapienza")

E

La Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, con sede legale in Genova, Via Morego n. 30, C.f. 97329350587, in persona del Direttore Scientifico Prof. Roberto Cingolani debitamente autorizzato alla firma del presente atto, nel prosieguo ("IIT")

Sapienza e IIT nel prosieguo indicate anche come "Parti" o, singolarmente, come "Parte".

Premesso che

- a) Il presente accordo costituisce un allegato alla convenzione quadro (d'ora in poi, "la Convenzione") finalizzata alla prosecuzione delle attività previste presso il Centro CLNS@Sapienza (d'ora in poi, "Centro") al fine di consentire l'esecuzione del progetto di ricerca indicato nell'Allegato 1;
- b) Come indicato all'Art. 3.1 della Convenzione, Sapienza si è impegnata a concedere la disponibilità gratuita di una porzione dell'Edificio B e una porzione dell'Edificio C all'interno del Complesso ex Regina Elena sito in Roma, Viale Regina Elena e la fruizione dei servizi di approvvigionamento idrico, energia elettrica e gas afferenti ai medesimi;
- c) È intenzione delle Parti integrare la Convenzione per definire congiuntamente alcuni aspetti ambientali riguardanti le attività svolte nel Centro.

Tutto ciò premesso, Sapienza e IIT convengono e stipulano quanto segue:

Articolo 1 Acque reflue dei laboratori

Le attività di ricerca, condotte nei locali concessi ad IIT, prevedono l'uso delle infrastrutture appartenenti a Sapienza. Le acque di scarico derivanti dalle attività di laboratorio (scarichi dei lavandini) vengono convogliate nella rete idrica asservita ai laboratori dello stabile stesso. La Sapienza si fa carico della corretta gestione degli scarichi idrici e ne rende edotta IIT.

Il personale IIT si impegna, dal canto suo, a seguire le procedure interne di IIT di immissione negli scarichi idrici e di gestione degli stessi nel rispetto della normativa vigente.

Qualora si rendessero necessarie misure di gestione più restrittive, Sapienza comunicherà tali procedure ad IIT, che si impegnerà al rispetto più rigoroso delle medesime.

Articolo 2 Emissioni in atmosfera

IIT, per sua parte, si impegna ad osservare tutte le prescrizioni normative in merito alle emissioni atmosferiche derivanti dalle proprie strumentazioni scientifiche.

IIT si impegna a seguire le proprie procedure interne per la gestione e l'uso dei dispositivi di aspirazione - cappe chimiche, aspirazioni localizzate ed armadi aspirati - nel rispetto della normativa vigente.

Quanto di pertinenza agli impianti tecnici (riscaldamento, condizionamento, energia elettrica, ecc..) asserviti ai locali, come indicato negli Artt. 3 e 4 della Convenzione, sarà gestito da Sapienza nel pieno e completo rispetto delle normative in essere.

Articolo 3 Gestione rifiuti prodotti nelle attività di ricerca

IIT e Sapienza operano congiuntamente per perseguire gli obiettivi comuni della ricerca utilizzando sinergicamente le reciproche risorse e valorizzando lo scambio di conoscenze e professionalità.

Ne consegue che i ricercatori Sapienza e IIT utilizzano indistintamente locali ed attrezzature di reciproca competenza e risulta di difficile discernimento il Rifiuto Speciale Pericoloso prodotto singolarmente da ciascuna delle Parti durante le attività di ricerca in laboratorio, in quanto le tipologie di Rifiuti prodotti dalla stessa attività di Sapienza ed IIT sono del tutto analoghe.

Obiettivo comune e prioritario di IIT e Sapienza è la corretta gestione di questi Rifiuti prodotti dalle attività di ricerca congiunta.

Per garantire ciò, è necessario che vengano nominati dei Responsabili per gli adempimenti tecnico-amministrativi a carico del produttore del rifiuto previsti dalle normative vigenti.

Per adempiere ciò Sapienza si farà carico, dal momento del loro conferimento negli appositi contenitori posti nei locali all'uopo destinati, della loro gestione, assumendo la qualità di Produttore dei Rifiuti e, quindi, assumendo in toto la titolarità dei Rifiuti prodotti nei propri spazi e negli spazi di lavoro congiunto.

IIT e il suo personale, dal momento della loro produzione al momento del conferimento dei rifiuti negli appositi contenitori, si impegnano a controllare che venga regolarmente attribuito il codice (CER), secondo il sistema di classificazione vigente con le modifiche in vigore.

Resta onere di IIT e del suo personale rispettare la normativa applicabile e le procedure di gestione dei Rifiuti Speciali Pericolosi all'interno delle aree Sapienza e dei Laboratori con strumentazioni IIT e collaborare attivamente nel raggiungimento dell'obiettivo comune di corretta gestione.

Con l'entrata in vigore del SISTRI (Sistema di controllo della tracciabilità dei rifiuti), IIT, attraverso l'APOC di riferimento, si impegnerà a trasmettere a Sapienza copia dei documenti di trasporto e delle fatture di acquisto dei prodotti in uso nei laboratori comuni; Sapienza darà evidenza dell'avvenuto smaltimento dei rifiuti trasmettendo copia della Scheda SISTRI all'APOC di IIT.

Per la regolamentazione nello specifico della attività di gestione dei rifiuti e per la individuazione dei soggetti responsabili di ciascuna delle parti, si rimanda a specifiche norme regolamentari e procedure concordate tra le parti stesse.

Articolo 4 Disposizioni generali

Ciascuna delle Parti dichiara e garantisce che svolgerà le attività previste nel presente Allegato nel rispetto delle normative vigente in materia, nessuna esclusa e/o eccettuata, nonché delle proprie policy e procedure interne e si impegna sin d'ora a tenere indenne e manlevata l'altra Parte per ogni danno o pregiudizio, comprese le sanzioni pecuniarie, quest'ultima e/o i suoi dipendenti e/o collaboratori abbiano a subire, anche dopo la scadenza dell'efficacia della Convenzione, in connessione e/o in dipendenza con eventuali violazioni, poste in essere dall'altra e/o dai suoi dipendenti e/o collaboratori, del presente Allegato e/o della normativa vigente.

Il presente Allegato integra il contenuto della Convenzione in epigrafe richiamata.

Per quanto qui non espressamente previsto e/o richiamato restano ferme le previsioni contenute nella Convenzione, nessuna esclusa e/o eccettuata.



ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA
CENTER FOR LIFE NANO SCIENCE

IIT-CLNS@Sapienza Center for Life NanoScience

Research Project 2017-2021

Index

Lab Organization and Research Activities	2
Technological Platforms	2
Project A1	12
Project A2	16

Lab Organization and Research Activities

The laboratory revolves around two very relevant activities of biomedical interest where technological innovation is key to reach the goals.

The first biomedical area of interest cover neurodegenerative disorders, hereditary and sporadic conditions characterized by progressive nervous system dysfunction. The project study the molecular, cellular and tissutal processes underlying nervous system homeostasis and differentiation and their misregulation (project A1).

The other area on which the efforts laboratory focus is brain tumours, the most life-threatening diseases of adulthood and childhood. Primary aims here is the understanding of the interplay between Cancer Stem Cells (CSC) and neoangiogenesis, the dynamics of the CSC population and the set-up of pharmacological screenings of available small drug and natural products libraries as well as of innovative immunotherapeutic strategies. At the same time the project employees and further develop in vivo molecular imaging technologies to improve tumour detection (Project A2).

The detailed A1 and A2 project plans can be found at the end of this document.

The laboratory include different technological platforms (Genomics, Bioinformatics, Bioprinting, Flow Cytometry, Microscopy and cell Culture) that contain state-of-the-art commercial equipment and serve the technological needs of the projects. The platforms also provide support for the development of new techniques and instrumentation.

There are numerous research collaborations with Sapienza researchers and with other institute of the Rome area. Sapienza personnel is allowed to the use of the technological platforms free of charge and on the basis of scientific agreements.

The technological platforms are (or will be) also involved in “service activities”, through specific commercial agreement with private companies or other research institute.

The laboratory also have a tight collaboration with a small company, CREST-Optics, a highly dynamic SME present at international level. On the basis of a formal CLNS-CREST joint lab, the partner are developing new instrumentation in the fields of microscopy and diagnostic. Particularly relevant is the activity focused on the development of a specific “Bessel” microscope for the early diagnoses of the Alzheimer Disease.

Technological Platforms

A number of the activities described in the two specific projects A1-A2 can very much benefit from the establishment of common technological platforms that can effectively support the biomedical applications and their research teams. In order to exploit the synergy among the various aspects of research and provide relevant added value to their development, the Laboratory has established the following platforms:

- Genomics
- Bioinformatics
- Bioprinting
- Flow Cytometry
- Microscopy
- Cell Culture

The technological platforms occupy about 500 m² on the ground floor of Edificio B. The area is composed by lab spaces to be equipped with state of the art commercial instrumentation and will provide the technological services. The remaining part of the ground floor of Edificio B will be occupied by the technological R&D laboratories, as described in the A1-A2 projects.

Whenever reasonable and possible, agreements have been sought with instrument providers in order to have “open versions” of the instruments that can be further developed by assembling and/or integrating them with novel instruments that can be *i*) used for the research activities carried out in the boiling pot and *ii*) exploited for the construction of new instrumentation of potential commercial interest. These activities will be carried out in agreement with the instrument providers.

Access to the technological platform is granted to the IIT personnel, to the IIT associated personnel working in lab. Access is also granted - on the basis of IIT-Sapienza collaborative short term projects - to Sapienza researchers.

A more detailed explanation of the specific activities for each platform is given below.

Genomics

The Integrative Genomic and Epigenomic Platform (IGEP) collaborates with scientists at the IIT-Sapienza Life-NanoScience Laboratory to identify and characterize patterns of genetic variation and gene expression. These patterns can yield a deeper understanding of how genetic factors influence disease risk and treatment outcomes in a wide range of human diseases, with a particular focus to neurodegenerative diseases and brain tumours.

IGEP provide a wide range of genomic technologies and platforms, including genotyping, chromatin dynamics, gene expression and directed re-sequencing, and routinely apply these technologies to studies of both human and non-human samples. In addition, the IGEP platform will work to test out emerging genetic technologies, develop informatics tools and infrastructure to enhance scientific research and coordinate projects involving the IIT-Sapienza Life-NanoScience Laboratory.

The platform's major technological activities include:

High-throughput sequencing. IGEP NGS activity will produce the massive quantities of genomic data needed to investigate the whole genome structure, genome wide genetic associations (GWAS) of SNPs, genome wide protein/chromatin associations (ChIPSeq), the epigenome (histone modifications) and the DNA methylome, miRNA and sncRNAs genome wide profiling and the complete transcriptome (RNASeq). In some cases, the rough drafts of genome wide information are sufficient to achieve the research and clinical objectives but directed activities will be set up when appropriate.

Libraries preparations. IGEP will coordinate with users to design the “best fit” experiments and to provide the appropriate sample processing technologies in order to maximize the effort to gathered information ratio and thus minimize overall the costs (“sustainable genomics”). Genome wide technologies are rapidly evolving and a major focus of the IGEP will be to track/test/adapt/evolve new technologies as well as develop new applications.

Sequencing informatics (in collaboration with the bioinformatics section). These activities will provide the infrastructure and tools necessary to process, store, analyze and track the millions of samples handled by the platform.

Altogether these integrated activities will generate a large collection of genomic data sets amenable to further cross referencing with similar or complementary data sets produced elsewhere. Ultimately these efforts will advance discovery in biology and medicine and will hopefully shorten the lag time to the application of new knowledge to diagnosis and cure.

We are well aware that the development of tools for biological data analysis is a moving target as new technologies appear continuously. Each will require novel approaches and will deliver new data types that must be integrated with available ones.

- Illumina Hi-Seq 1500 (soon a 500) NGS platform or higher
- Covaris S2 (DNA shearing instrument for NGS fragment library preparation)
- Caliper Lab ChIP XT (Automated nuclei acids fractionation apparatus for NGS)
- Agilent Microarray Station
- AB 7900 HT Fast (real-time PCR thermocycler)
- Production Computer cluster with disk space for storing laboratory data
- Development Computer cluster
- Phosphoimager, chemidoc and luminometer
- High-capacity radiographic processor

Genomics platform set-up

The advent of next-generation technologies has fuelled an explosion in the quantity of raw DNA sequence that can be generated. The chips (flow-cells) that are currently utilized for the GAIIx have eight channels or lanes, allowing eight sample libraries to be simultaneously analysed. Additional samples can be analysed using the so called multiplexing or indexing to mix different samples in a single lane of the chip; these samples can be subsequently separated in software using their unique sequence barcodes. Typically, all eight lanes of a 100-cycle run generate about 30 Gb of sequence in paired-end mode (sequencing sequentially 100 bases, e.g., from each end of the molecules).

The IGEP platform will both operate as a project-focused service for the IIT-Sapienza Life-NanoScience Laboratory A1 and A2 projects and will independently develop datasets and tools. The facility will assist users all along the research pipeline workflow from the experiments design to their actual performance to end with data analysis (in concert with the bioinformatics section of this platform) and, eventually, to results validation by providing an integrated access to high throughput PCR validation assays.

Running as a facility requires a great amount of support and integration in three critical areas: a) library preparation, b) maintenance and c) sequencing informatics. All these activities require the presence of qualified dedicated personnel.

The IGEP platform will hire one to two full time technicians devoted to the maintenance and running of the facility as well as one senior post-doc to coordinate projects design and management and one to two post-docs / PhD students to provide coordination/advice and eventually assist users in the pre-sequencing (project oriented) phase as well as in supervising/performing the NGS workflow. The actual data analysis will be performed in concert with the bioinformatics platform. Expert assistance for the NGS results validation phase will be provided according to needs / request.

The facility will be initially centered around one Illumina GAIIx apparatus. The acquisition of a second NGS apparatus is planned to year 2/3 of the project in order to best accommodate the growth curve of users demand and the consequent increase in the facility workload as well as to cope with the continuous development of both the technology and the hardware. The facility will also include support technology for sample preparation and fragments length selection (i.e. Covaris and Caliper LabChip) as well as an Agilent Array platform and a Bead Express for results validation phase. The Illumina high throughput sequencing techniques and microarrays-based techniques will be used to generate mRNAs and miRNAs profiles, to study chromatin dynamics and epigenetic histone modifications (ChIP-Seq) and assess DNA methylation (me-DIP). Standard datasets analysis will be integrated with the refined clustering and classification algorithms for gene expression and chromatin immunoprecipitation (ChIP) analysis generated to identify robust interaction and regulatory patterns. The facility will also provide assistance for the extensive validation of new mid-to large size molecular signatures using the DASL (cDNA-mediated Annealing, Selection, Extension, and Ligation) multiplex expression profile protocol that allows robust quantitative analysis from small quantities of input RNA from both frozen tissues or paraffin sections.

Research & Development

Besides performing the genomic analysis described in projects A1 and A2, IGEP will develop independent R&D mainly in the field of pre-NGS procedures (target selection, libraies preparation).

The R&D activity will focus on the invention of novel and improved protocols to take better advantage of this new technology. This will be mainly applied to the pre-NGS procedures (target selection, libraries preparation). In spite of the high throughput of NGS it is not feasible to sequence large numbers of complex genomes in their entirety, because the cost and time taken are still too great. In addition to the burden in terms of actual time and funding the primary analysis, where the image files captured during the sequencing reaction are converted into nucleotide sequences, a huge burden would fall on the informatics infrastructure, for storage of the resulting sequence information. One way to cope with these limitations is to perform a 'target enrichment', where unwanted genomic regions are selectively depleted from a DNA sample prior to sequencing, as part of the sample preparation. IGEP will actively focus on the development of application oriented protocols aiming to ideally perform "personalized" pulldown target enrichments. Another area of development will be to invent/design/optimize/test new multiplexing procedures adapted to specific sequencing projects where the maximum high throughput of NGS runs would represent a massive excess. By combining barcoding and pooling of up to a hundred samples to be sequenced as a single sequencing library will make NGS more and more attractive in planning powerful NGS-based clinical investigation studies. To increase the barcoding design and reading capacity represent an additional area of possible R&D.

Bioinformatics

The projects of our scientific centre are challenging and employ cutting edge technologies producing not only a vast amount of data, but also data of different types, from sequencing to imaging, to functional results. All of them need to be stored, retrieved, analysed and, especially, integrated. This implies that the computational aspects of the projects are challenging as well and require extensive research and development activities that are performed in collaboration with the computational biology scientists in the A1 and A2 projects.

Bioinformatics platform set-up

The bioinformatics facility was set up, with one Post Doc responsible for ensuring the correct operation and maintenance.

The facility is supported by a dedicated High Performance Computing platform, with an architecture specifically suited to biological data analysis: a cluster for parallel computing, a SAN storage area, a supporting backup system.

The activities of the facility have been selected to meet the specific needs of the laboratory:

- storage and calculating capacity are provided for diverse research projects in the laboratory;
- the bioinformatics platform is directly connected to the genomics laboratory instruments, converting raw sequencing data into standard formats, providing data storage and backup;
- the data produced in the laboratory are made accessible to many scientists to perform "in silico" simulations and hypothesis testing;
- the most used NGS data analysis software is available for analyse RNA-seq, ChIP-seq, Whole exome-seq , Whole genome-seq, miR-seq data;
- specific experimental designs and computational pipelines to analyse diverse/novel sequencing data types are designed and implemented, in tight collaboration between bioinformaticians and experimental

researchers;

- customized bioinformatics tools are developed to be easily usable by scientists, including clinical researchers;
- the bioinformatics facility also offers a number of fee-based services to satisfy commercial requests including RNA-seq, miR-seq, ChIP-seq, whole exome and genome sequencing (WES, WGS) in a standard and/or an advanced level of analysis.

Research & Development

The facility currently participates in multiple IIT internal and external projects and collaborations. Since the ever growing amount of data and the continuous innovations in technology, it is essential to keep the expertise up-to-date at all times on new procedures as they are developed.

In particular, we are exploring novel solutions to substantially speed up the analysis of NGS data with the aim of processing them as fast as they are produced, by testing different hardware and software possibilities. This is done in collaboration with CINECA, former CASPUR (Consorzio di Supercalcolo per Universita' e Ricerca), which is already exploring the possibility of using GPUs and that provides us (through an official agreement) with additional power for data storage and handling.

Our main interest is the lack of tools to extract knowledge from integration of heterogeneous and large omics data, through both data discovery and data exploitation. The plan here is to develop more and more sophisticated data integration strategies, which will be designed in collaboration with the scientists of the laboratory, in order to make them effective and suitable to their needs.

Since all members of the laboratory should acquire the necessary knowledge to interpret their results correctly, we want to provide short hand-on courses, especially for students and young post-docs, to make the most out of their data and to be able to objectively evaluate the effectiveness of newly appearing methods for their specific task.

In the very last months, the bioinformatics facility started to offer a number of fee-based services to satisfy commercial requests. The plan is to extend this opportunity, providing sophisticated and integrated bioinformatics strategies of analysis on request.

Bioprinting

The bioprinting facility is meant to establish new and more relevant in vitro 3D cellular model using cell encapsulation technologies and robotic dispensing systems. Lately, the culture of cells in bio-mimetic 3D environments is becoming an essential requirement for high-impact studies, and a useful intermediate step between in vitro and in vivo tests for both drug discovery and disease modelling.

The development of new cellular models starts from the collaboration with researcher inside and outside of the institute. The intersection between the technology and the existing projects of the institute is vast and mostly to be explored.

The bioprinter:

The bioprinting machine present at CLNS is a custom-made fiber-based 3D bioprinter that allows for the encapsulation of living cells inside bio-active extracellular matrixes (the *bio-ink*).

The machine is totally “open” for technical implementation, and consists of a computer numerically controlled 3D movement assembly and a fiber-extrusion system.

The time of the instrumentation dedicated to R&D (~ 40%) will focus on the determination of deposition protocols suitable for different types of ECM and cell types.

The remaining machine-time will be dedicated to the support of internal (~40%) and external (~20%) projects.

Research and Development:

The R&D aspects regarding the technology comprehend new microfluidic extruders as well as new chemical systems that allows for the biocompatible deposition of solid bio-inks composed of bioactive, gel-forming macromolecules and living cells.

Thus, new and existing collaboration will regard not only the use of the technology for the production and later use of 3D cellular models, but also the development of the fluidic and chemical aspects of deposition. Specifically, external support may regard micro-fabrication technologies and chemical synthesis for the ECM components.

Organically, the products of the work of the bioprinting laboratory will consist in the production of multicellular model that recapitulate the structure and function of complex, organized tissues, and the technology for their production.

Actual collaborations focus on the creation of 3D cellular models for the study of tumors (*e.g.* leukaemia, medulloblastoma, multiple myeloma), genetic diseases (*e.g.* spinal muscular atrophy, SMA, amyotrophic lateral sclerosis, ALS) and viral diseases (HBV).

Future collaboration may include regenerative medicine applications, organs-on-chip integration of the 3D living constructs and human-derived drug testing platforms.

Flow Cytometry

This platform at CLNS-IIT@Sapienza provides basic support to the projects in the field of flow cytometry, as well as help in the development of novel protocols and methodology. The laboratory technology supporting the A1-A2 project, as well as the new foreseen development, has the main purpose to characterize and isolate a variety of cell population both of human and mouse origin.

Flow Cytometry platform setup

The flow cytometry laboratory is equipped with two laser-based instruments which technology allows simultaneous multiparametric analysis of thousands of cells for second for rapid analysis and/or isolation of complex cell populations. This is achieved by the use of different labeled antibodies or dyes to target specific molecules express at the surface or in the cytoplasm of the cell, giving a screening able to describe in detail a complex sample or to identify low frequency subset of cells.

Through these instruments, a variety of fluorochromes attached to different antibodies can screen the molecular components of a cell first to characterize it (flow cytometer) and then to specifically select for isolation (cell sorter). The following machinery have been purchased:

- The BD LSRFortessa cell analyzer is a 5 laser cytometer (488nm, UV 355nm, V 405nm, 561nm and 640nm) and 18 fluorescence detectors running a BD FACSDiva software on XP. The main feature of the cell analyzer is to characterize a given cell population.

- The BD FACSAriaIII is a 4 laser cell sorter (488nm, Near UV 375nm, 561 nm and 640nm) and 10 fluorescence detectors running a BD FACSDiva software on XP. The main feature of the cell sorter is to isolate a specific population.

The instrument time is dedicated to the following activities:

- i) support to the A1-A2 project (approx 60% of the total instrument time)
- ii) R&D for implementation and new protocols (approx 20%)
- iii) Open to collaborative research projects from the Sapienza community (approx 20%)

The time-slot allocation is defined by the scientist responsible for the laboratory.

Development of new flow cytometry protocols

The platform supports scientists involved in the A1-A2 project aiming to exploit innovative flow cytometry protocols and improve the one already existing.

Specific focus of the newly developed techniques is oriented not only towards refine cell characterization and isolation but also to improve complexity in multiparametric FACS analysis. The final aim is to gain a detailed screen and isolation of complex and/or rare cell populations for further functional studies.

In the field of nanobiomedicine, the recent technology of nanoparticles is used as effective device to apply for the delivery of drugs, proteins, peptides and nucleic acids into the cells. The improvement of flow cytometry protocols to better investigate this cellular uptake is an important part of the development process in the laboratory.

In details:

- *Development of protocols to characterize fluorescently labeled nanoparticles uptake by different tumor cell lines using BD LSR cell analyzer*
- *Development and improvement of protocols for isolation of mouse microglial cells from hippocampus using BD FACSAriaIII instrument*
- *Development of specific protocols for isolation of motoneurons derived from mouse embrionic stem cells (mESCs) using BD FACSAriaIII instrument*
- *Development of specific protocols for isolation of motoneurons derived from human induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) using BD FACSAriaIII instrument*
- *Development and improvement of single cell sorting isolation using BD FACSAriaIII instrument*

Microscopy

This platform provides basic support to the projects in the field of bio-oriented microscopy, as well as help in the development of novel instruments and methodology. The microscopy techniques requested by the A1-A2 project, as well as the new foreseen development, are mainly oriented to the study of intracellular distribution and of traffic of specific macromolecules (i.e. proteins and/or miRNA).

On one hand, the platform hosts commercial state-of-the art instrumentation, which –according to specific agreement established with the provider – has been left “open” for technical implementations and new protocol definitions. On the other side, it provides the natural environment for the development of new microscopy techniques, as detailed below.

Present microscopy platform set-up

The platform was populated with commercial state-of-the-art instrumentation using the “Start Up” budget during the first years of operation of the project. Specifically, the following instruments have been purchased or developed in-house:

- Single and multi-photon laser scanning confocal microscopy with FRET and FRAP capabilities
- Spinningdisk confocal microscopy, with FRET capability
- Confocal microscopy combined to AFM systems for nanoRaman imaging
- Non-linear microscopy for CARS imaging
- Structured light microscopy with high spatial resolution capabilities
- An optogenetics station for neural network analysis
- IR illumination coupled to AFM microscopy for nanoIR imaging
- Multi-channel elettrophysiology microscopy

The instrument time is dedicated to three activities:

- i) support to the A1-A2 project (approx. 50% of the total instrument time)
- ii) R&D for implementation and new protocols (approx 20%)
- iii) open to collaborative research project from the Sapienza community (approx. 30%)

The time-slot allocation is defined by the scientists responsible for the Laboratory on a case-by-case evaluation.

Development of new microscopy techniques

This part of the platform supports scientists involved in the A1-A2 project aiming to exploit innovative technologies and/or physical processes as yet unexplored. The platform will share the space for the laboratories, allowing the CLNS staff to create the proper synergy between existing commercial materials and new instrumentation.

Specific focus of the newly developed techniques is oriented towards single molecule imaging aiming at investigating macromolecular distribution and traffic at the intracellular level. In a nutshell (the details can be found within the A1-A2 project text) the foreseen activities are:

- *New scanning techniques for "standard" confocal and/or multiphotons microscopy.*
 - *Development of fluorescence crosscorrelation spectroscopy for accurate in-vitro colocalization analysis of proteins or microRNA strands.*
 - *Development of integrated AFM spectromicroscopy based on photonic and plasmonic nanostructures for single molecules in both the intra and extra cellular context.*
 - *Development of integrated spectro-photometric systems for multi spectra analysis (also on chip)*
 - *Development of new nano-phosphorous labels to go beyond the blinking and bleaching limits associated with fluorescent and nano-dots dyes.*
 - *Development of techniques (software and hardware) for tracking and image reconstruction.*
- Here the computational methodologies will be based on ab-initio methods, DFT, micro-nano fluidic modelization, FTDT for electromagnetic radiation and its interaction with matter.*

Cell Culture

The Cell Culture Facility, is a small multi-user laboratory, current users mainly consist of principal investigators from the Biology unit and their collaborators.

The purpose of this facility is to provide researchers a shared resource necessary to carry out cell/ tissue culture based experiments, and to maintain and store experimental cell lines. The facility is overseen by a research technician who ensures a safe and clean environment.

It is divided in two adjoining but separate laboratories with mammalian and human cell culture and primary cell culture of Biosafety level 1 and 2; hence all work must be performed following BSL 1 and 2 guidelines.

The shared facility consists of shared laboratory equipment, and provides basic laboratory consumables, users are expected to bring their own cell culture and project-specific materials to the lab.

Access to the facility is granted upon proof of training, knowledge of potential risks, and proficiency in standard and BSL2 special microbiological practices before working with BSL-2 agents.

Lab 8 is designated for biological containment level 1 work and has the following equipment for shared use:

- Two Biosafety Cabinets, Class II, Type A2 and vacuum aspirators
- Two CO₂ incubators
- 37°C water bath
- Fridge/freezers (-20°C)
- Benchtop centrifuge
- CO₂ /O₂ gas line , CO₂ gas line
- Basic lab supplies (hand soap, paper towels, Kim wipes)
- Biosafety cabinets cleaning supplies (absorbent towels, disinfectants)
- Biohazardous waste handling supplies (autoclave bags and tape)
- Biohazard spill kits
- Inverted microscope to observe cell morphology and count cells (Zeiss Primo Vert)

Provided by the User:

Personal Protective Equipment (PPE): lab coat, safety glasses, gloves

- Pipettes and pipette tips
- Flasks, vials, tubes, etc.
- Cell cultures, media, antibiotics, additives, etc.
- Any other miscellaneous supplies needed

Lab 29 meets all the requirements of biological containment Level 2, dedicated for cell culture and Induced Pluripotent Stem cells work only and has the following equipment for shared use:

- 4 Biosafety Cabinets, Class II, Type A2
- 1 IVF workstation
- Four CO₂ incubators
- 37°C water bath
- Fridge/freezers (-20°C)
- Benchtop centrifuge
- CO₂ gas tanks
- Basic lab supplies (hand soap, paper towels, Kim wipes)
- Biosafety cabinets cleaning supplies (absorbent towels, disinfectants)
- Biohazardous waste handling supplies (autoclave bags and tape)
- Biohazard spill kits
- Inverted microscope to observe cell morphology and count cells (Zeiss AxioVert)
- Cell counter

The following cell culture services can be provided:

- Free short training on the biosafety procedures and equipment introduction for working in the facility.

This training must be taken by everyone who is new to the facility.

- Basic cell culture technique training including sterile skills, cell passage, cell counting and plating, thawing and freezing cells.
- Maintain cell lines
- Expand and create frozen cell stocks
- Mammalian cell transfection
- Mycoplasma contamination test

Project A1

Novel Nanotech-Based Approaches for the Study and Treatment of Neurodegenerative diseases

Background and rationale

Neurodegenerative disorders are defined as hereditary and sporadic conditions which are characterized by progressive nervous system dysfunction. These diseases, that account altogether for more than 600 different species, are often associated with atrophy of the affected central or peripheral structures of the nervous system.

In the framework of this project we want to exploit and further develop the study of the molecular, cellular and tissutal processes underlying nervous system homeostasis and differentiation and at understanding their misregulation occurring in pathological conditions, building upon new discoveries in the field of molecular neurobiology and new opportunities arising from improvement in nano- and bio-technology applications.

Specific interest will be devoted to the study of neuromuscular diseases as model systems where to analyze the processes underlying neuronal degeneration as well as muscle function. One of the most severe neurodegenerative disorders is Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), a progressive and fatal disease in which motor neurons undergo degeneration, causing muscle atrophy, weakness and, ultimately, muscle paralysis. The disease has adult-onset with a typical course of 1 to 5 years. Most forms of ALS are sporadic, but ~10% of patients have inherited familial forms of the disease and a clear family history. Understanding of ALS pathogenesis began with the landmark discovery of dominant causative mutations in the gene encoding copper/zinc superoxide dismutase 1 (SOD1) in ~20% of familial ALS cases and ~1% of sporadic cases. More recently, our view of ALS has been improved by the recent discovery of two new mutations in the DNA/RNA-binding proteins TDP-43 and FUS, which have triggered new interest in ALS pathogenesis (Lagier-Tourenne and Cleveland, 2009). Even in these cases, where a well defined mutation has been linked to the disease, a clear correlation between the genetic defect and the physiopathology of the disease has not yet been disclosed.

The objective of this project will be to identify, in the genetic context of the above mutations, the deregulated molecular processes relevant for ALS initiation and progression and to understand how they affect neuromuscular junctions (NMJ) and motor neurons (MN) survival and activity. The integration of the molecular data with the morpho-functional alterations will eventually enable the identification of the molecular circuitries and cellular functions primarily involved in the disease.

As a next step, we plan to test whether the recovery of the correct expression or function of the identified molecular players in affected animals could confer any beneficial effect to the physiopathology of the disease. Initial tests will be performed *in vitro*, taking advantage of the cellular model systems described below, where we can test whether any of the identified genes is able to rescue a wild type-like MN phenotype/function. Subsequently, we want to set up conditions for MN-specific gene delivery in mice model systems by utilizing the *in vivo* transducing features of the Adeno-Associated Virus (AAV). This system has provided very good performances in transducing spinal MNs after a single unilateral intramuscular injection in muscles of adult mice and monkeys (Pirozzi et al. 2006; Towne et al., 2010). Recovery of correct expression of the ALS-associated genes in the affected MN of the mouse models should allow to reach proofs of concept of whether any of them can have therapeutic value. In parallel, we intend to exploit the utilization of *ad hoc* functionalized nanoparticles for the delivery of selected nucleic acid molecules as an easy tool for *in vitro* manipulation of cells as well as vehicles for *in vivo* cell-type specific delivery.

A further aspect of ALS pathogenesis is that, as a consequence of nerve degeneration, muscles become severely compromised. Nevertheless, this is not a one way process, since adult muscle fibers are a source of signals that may influence neuron survival, axonal growth and maintenance of synaptic connections. Therefore, this project will also aim at identifying the molecular/metabolic/physiological alterations taking place in ALS muscles and to define how the progression of a pathological condition in skeletal muscle will eventually affect NMJ and motor neurons survival and activity.

Along this line, we will further deepen our knowledge on the molecular mechanisms controlling proper muscle differentiation as well as tissue homeostasis and integrity.

To achieve all these goals, the project will benefit of integrated and multidisciplinary actions including basic research and technologic development, genetic and bioinformatics approaches, as well as cell biology and functional assessments.

Therefore the aims of this proposal are:

- 1) Produce suitable *in vitro* and *in vivo* models for the ALS pathology.
- 2) Characterize the molecular circuitries controlled by ALS-associated proteins and identify crucial targets misregulated in ALS pathology.
- 3) Set-up appropriate bioinformatics tools to study the complex networks of gene expression regulation in normal and pathological neurogenesis.
- 4) Set-up and optimize sensitive and innovative methodologies for the *in situ* detection of specific macromolecules (RNA/proteins) along the MN axon or at the NMJ in *in vitro* ALS-reconstituted systems as well as for the study of body wide distribution of viruses or nanoparticles in mice model systems.
- 5) Set-up appropriate electrophysiological tests and bio-mechanical measurements to study motoneurons activity and their impact on muscle activity.
- 6) Optimize strategies of gene delivery into muscles and/or in MN cells

The previously reported **experimental plan** is composed of 6 Workpackages:

Workpackage 1. Cellular and animal model systems

- Produce appropriate cellular model systems, and in particular reprogrammed patient-derived fibroblasts, where to study the activity of FUS and TDP-43 mutations and where to test the ability of identified molecular targets to rescue a functional MN phenotype.
- In parallel, transgenic mice for FUS and TDP-43 mutations will allow to carry out morphological, molecular and functional analyses both in muscles and spinal cord and to test whether any of the identified molecular targets of ALS-associated proteins can be exploited for possible ALS therapeutic interventions.

Workpackage 2. Identification of alterations induced by ALS-associated mutant proteins

- The combined analysis of the morphological, biochemical and molecular pathways affected by the mutated ALS-associated proteins should allow to identify specific targets that in turn can be tested in reconstituted experiments in order to validate their role in the pathology and to test their possible use as therapeutic molecules.

- Reconstruction of the networks implied by the pSILAC data in combination with functional and genomic data in neuronal and muscle cells will allow to elucidate important molecular circuitries responsible for correct tissue homeostasis and their correlation with disease onset and progression.
- Further objective will be to obtain a rapid, cheap and reliable system for measuring different types of RNA molecules as biomarkers of the ALS pathology and for testing its severity.

Workpackage 3. Computational and system biology

Reconstruction of the network implied by the data delivered by the project

Identification of the key elements of the network and their functional assignment

Novel classification algorithms for gene expression/ protein abundance analysis and design of validation experiments

Simulation of the metabolic network

Prediction of the structure of the identified proteins

Construction of the database of Raman spectra of known protein

Implementation of methods for identifying proteins from their Raman spectrum

Workpackage 4. New microscopy technologies

- Deliver a table top, ready-to-use, plasmonic antenna combined with Raman analysis for intracellular single molecule detection.
- Deliver new generation of sub-diffraction microscopy techniques and protocols, either in labeled (development of new fluorophores, of new fast scan techniques, of Bessel function based structured illumination) or label-free (digital holographic microscopy, mid Infrared chemical sensitive absorption microscopy) samples.
- Use the previous techniques to follow the macromolecules (RNA/proteins) traffic along the MN axon or at the NMJ in different in vitro ALS-reconstituted systems to follow muscle regeneration/degeneration.

Workpackage 5. Functional aspects

- Derive the most suitable electro-physiological tests and Ca²⁺ imaging measurements in order to calibrate MN as well as NMJ activities in wild type versus ALS conditions. The set-up of standardized measurements should allow to analyze in reconstituted in vitro systems as well as in mice models the correlation with disease onset and progression and to evaluate the beneficial effect of putative therapeutic treatments.

- In line with this, the setting up of experimental procedures and instrumentation to study the biomechanical performances of in vitro reconstituted NMJ (co-culture of the ex-vivo Muscle Engineered Tissue “X-MET” with motoneurons) should provide new strategies for implementing the types of outcome measurements.

Workpackage 6. Strategies of gene delivery into muscle and/or MN cells

- Set-up appropriate strategies enabling the delivery of specific molecular constructs to MN or muscle cells. The comparison between viral vectors and nanocarriers will allow to define the most effective strategy for tissue-specific delivery. Moreover, the development of 19F-labelling and MRI analysis will allow to track in vivo the body distribution of the different macromolecular compounds under analysis.
- Specific effort will be devoted to the development of nanocarriers for RNA delivery to cells and to their functionalization by selector peptides or modular protein domains in order to provide cell-type specific delivery.

References

- Barbato C, Ruberti F, Cogoni C. (2009) *J. Biomed. Biotechnol.*, 2009:871313.
- Bohl D, et al. (2008) *Stem Cells*. 26:2564.
- Chiancone E, Ceci P. *Front Biosci.* (2010) 15:122-31
- Chronopoulou L, Fratoddi I, Palocci C, Venditti I, Russo MV "2009 *Langmuir* 25 11940–11946
- Collins E, Birchall JC, Williams JL, (2007) *J Gene Med.* 9:265-74.
- Conti C, Fratalocchi A (2008) *Nature Phys.* 4:794.
- De Angelis et al. (2008) *Nano Letter*, 8:2321.
- De Angelis et al. (2009) *Nature Nanotech.* 5:67.
- Dobrowolny G, Giacinti C, Pelosi L, Nicoletti C, Winn N, Barberi L, Molinaro M, Rosenthal N, Musarò A. (2005) *J. Cell. Biol.* 168:193.
- Dobrowolny G, Aucello M, Molinaro M, Musarò A. (2008a) *Neurol. Res.* 30:131
- Dobrowolny G, Aucello M, Rizzato E, Beccafico S, Mammucari C, Boncompagni S, Belia S, Wannenes, F Nicoletti, Del Prete Z, Rosenthal N, Molinaro M, Protasi F, Fanò G, Sandri M, and Musarò A. (2008b) *Cell Metabolism* 8:425.
- Frost RA, Nystrom GJ, Lang CH. (2006) *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 290:R773-84.
- Fujii R, Okabe S, Urushido T, Inoue K, Yoshimura A, Tachibana T, Nishikawa T, Hicks G G, and Takumi T. (2005) *Curr. Biol.* 15:587.
- Gregory RI, Yan KP, Amuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N, Shiekhattar R. (2004) *Nature*, 432:235.
- Hornstein E, Shomron N (2006) *Nat Genet* 38(Supplement): S20–S24.
- Kalir S, Mangan S, Alon U (2005) *Mol Syst Biol.* 1, 2005;
- Karumbayaram S, Novitch BG, Patterson M, Umbach JA, Richter L, Lindgren A, Conway AE, Clark AT, Goldman SA, Wiedau-Pazos M, Kornblum HI, Lowry WE. (2009) *Stem Cells*, 27:806.
- Knoll B, Keilmann K (1999) *Nature* 399, 134.
- Lagier-Tourenne and Cleveland (2009) *Cell*, 136:1001.
- Lee Y, Kim VN. (2007) *Methods Enzymol.*, 427:89.
- Liu KZ et al. (2006) *British Journal of Haematology* 136, pp. 713-722.
- Mancini G, Bordi F et al. (2008) *Mol. Pharm.* 5 672-679
- Mancini G et al. (2005) *J. Med. Chem.* 48 5378-5382
- Mangan S, Alon U (2003) *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 11980–11985
- Mattioli F et al. (2009) submitted to *Applied Physics Letters*, arXiv:0907.4586.
- Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, Kashtan N, Chklovskii D, et al. (2002) *Science* 298: 824– 827,
- Onorati M, Camnasio S, Binetti M, Jung CB, Moretti A, Cattaneo E. (2010) *Mol. Cell. Neurosci.*, 43:287.
- Palocci C, Masotti A, Bordi F, Marino F, Ortaggi G 2008 *Nanotechnology* 5 19-25
- Petibois C et al. (2009) *Nature Photonics* 3, 178.
- Pirozzi M, Quattrini A, Andolfi G, Dina G, Malaguti MC, Auricchio A, Rugarli EI. (2006) *J. Clin. Invest.*, 116: 202-8.
- Porcari P. et al. (2008) *Physics in Medicine and Biology* 53:6979-6989
- Prastaro A, Ceci P, Boffi A, Fabrizi G, Cacchi S. (2010) *Tetrahedron Lett.* 51 2550–2552.
- Shen-Orr SS, Milo R, Mangan S, Alon U (2002) *Nat Genet* 31: 64–68
- Singh Roy N, Nakano T, Xuing L, Kang J, Nedergaard M, Goldman SA. (2005) *Exp. Neurol.*, 196:224.
- Sot B et al. (2010) *The EMBO Journal*, 1–10.
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. (2007) *Cell* 131, 861–872.
- Towne C, Schneider BL, Kieran D, Redmond DE Jr, Aebsicher P. (2010) *Gene Ther.*, 17:141.
- Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, Ebina W, Mandal PK, Smith ZD, Meissner A, Daley GQ, Brack AS, Collins JJ, Cowan C, Schlaeger TM, Rossi DJ. (2010) *Cell Stem Cell.* 7:618-30.

Project A2

Novel strategies for the imaging and treatment of brain tumours through targeting cancer stem cell-specific signalling pathways.

Background and rationale

Brain tumors are the most life-threatening diseases of adulthood and childhood. Most of brain tumors arise from aberrant development of stem/progenitor cells belonging to two cell lineages (glial and neuronal) leading to I to IV grade gliomas (up to glioblastoma multiforme, GBM) or medulloblastoma (MB). GBM is mainly occurring in adulthood when it is the most frequent and most aggressive primary brain malignancy with a very poor survival rate (5 year survival less than 3%). Conversely, MB is the most frequent aggressive and poor prognosis brain malignancy of childhood, arising from oncogenic transformation of cerebellar neural progenitors. MB multimodal treatments (surgical resection, chemotherapy, and/or radiotherapy) have improved survival, nevertheless it is still incurable in about a third of cases and survivors commonly have severe treatment-induced long-term side-effects, such as developmental, cognitive and endocrinological defects, due to the young age of patients. MB prognosis is determined by patient classification in two risk classes being average risk the patients aged more than 3 years at diagnosis, non-metastatic and totally or nearly totally resected, while patients not fulfilling these criteria are regarded as high risk. Similarly, the extent of surgical removal is the most significant prognostic factor influencing progression free and overall survival in GBM patients, despite combined chemotherapy and radiotherapy regimens. In addition, GBM and MB are composed of an heterogeneous family of distinct tumours based on different genetic/epigenetic features, whose impact on prognosis and therapy sensitivity is poorly understood.

Improving technologies addressing the major risk factor of GBM and MB by achieving nearly complete surgical tumor resection through more accurate intraoperative imaging delineation of the tumor and better genetic/epigenetic characterization of selected tumor cell populations are thus needed. Furthermore, novel and risk-adapted therapeutic strategies are also needed based on specific targeting of post-surgical residual tumor cells without toxic side affects on normal cells.

Cancer stem cells and the concept of the “niche”. To this regard, an important issue deals with the presence of **cancer stem cells (CSC)** populating brain tumors, which represent the reservoir of tumor initiating cells sustaining tumor maintenance and progression. These CSCs are also believed to represent the cells of origin of the tumor from untransformed tissue stem/progenitor cells where a number of genetic and epigenetic oncogenic hits is responsible for their aberrant proliferation and differentiation leading to malignancy. CSCs are resistant to conventional chemo/radiotherapy and may remain “dormant” until their reactivation in order to re-initiate tumor. These cells need to be unmasks and specifically eradicated by therapies targeting their stemness properties, in order to prevent tumor recurrence. To this end, signals that regulate both individual CSCs and their assembly as a cell population together with their cell progeny, have to be identified, in order to envisage innovative and targeted therapeutic strategies aimed at CSC eradication and progression towards the growth of bulk tumor cell population. Indeed, CSCs reside in a tissue “niche” assuring stemness maintenance, where stem cells i) sustain and are sustained by endothelial cells and tumoral vasculogenesis, ii) exchange intercellular signals with neighboring cells to maintain the “niche” architecture and iii) eventually generate a progeny of differentiated cells composing the bulk tumor cell population.

Cancer stem cells and the “neoangiogenic niche”. GBM CSCs have been described to closely interact with the vascular niche which plays a critical role for their maintenance (Calabrese et al 2007; Gilbertson & Rich, 2007). The connection between CSCs and the endothelial compartment appears critical in several cancers: indeed, in GBM, neuroblastoma and lymphoma tumor vasculature has been suggested to derive from cancer cells (Bao et al 2006; Pezzolo et al 2007; Folkins et al 2009). Importantly, normal neural stem cells and more recently GBM

CSCs have been shown to be able to differentiate into functional endothelial cells and promote angiogenesis through the release of VEGF and stromal-derived factor 1, in *in vitro* culture of GSCs and in *in vivo* orthotopic transplants, indicating the neoplastic origin of a portion of the vascular endothelium (Wurmster et al 2004; Ricci-Vitiani et al 2010). Therefore, the ability of cancer stem-like cells, endowed with stem cell plasticity, to directly contribute to the tumor vasculature by endothelial cell differentiation, represents a new mechanism of angiogenesis that may have considerable therapeutic implications, since they may be targeted by drugs hitting the same genomic alteration as cancer cells, in addition to conventional anti-angiogenic treatments (e.g. VEGF/VEGFR therapy). On the other hand, the targeting of the process of GBM CSCs differentiation into endothelial cells might offer new therapeutic options for cancer treatment. Therefore, the identification of the signals involved in this process represents a very important challenge to be investigated.

Such a challenge deals with i) the features of the cell of origin driving the process and ii) the underlying mechanistic signals. The proponents of this project have undertaken this endeavor in the past few years, obtaining evidence for a general view of the nature of “mesenchymal stem cells” based on an identical set of expressed antigens (first and foremost CD146), with ability to self-renew and the capacity to form clonal colonies *in vitro*, and an *in situ* identity as subendothelial microvascular cells (Cossu & Bianco, 2003; Bianco et al. 20038; Sacchetti et al. 2007). Of note, all of these populations share the newly recognized property of directing the formation of functional blood vessels in which they integrate as subendothelial mural cells.

Stem cells and neoangiogenic niche signals. Among the cellular signals, Notch and Hedgehog pathways play a critical role in stem cells and neoangiogenic response. Both of them sustain stem cells and brain CSCs and neoangiogenesis (see below). Most importantly, crucial roles of Notch in the neurovascular unit has been described, where the four Notch receptor paralogues and their ligands are expressed in endothelial cells (EC), in vascular smooth muscle cells and pericytes, with a role for Notch signaling in maintaining the integrity and homeostasis of vessels and in the remodeling of the primordial vascular plexus (Hofmann & Iruela-Arispe, 2007; Carlson et al, 2005; Swift & Weinstein, 2009). Most interestingly, the accumulated knowledge regarding the biology of the Notch3 receptor emphasizes its central role in the vasculature (e.g. CADASIL disease, where a key feature is the degeneration of vascular smooth muscle cells thus resembling common forms of small vessel disease). To this regard, The proponents of this project have unraveled several mechanisms of Notch signaling, specifically including Notch3 and provided novel insights through the development of Notch transgenic mouse models (reviewed in Talora et al, 2008; Bellavia et al. 2008) as well as the study of the role of Notch3 in the interactions between tumor and endothelial cells (Indraccolo et al, 2009).

Targeting pathogenic signaling pathways. A number of signaling pathways has been reported to be responsible for subversion of developmental processes of stem/progenitor cells leading to malignancy and for sustaining stemness properties of CSCs. Among them, the Hedgehog (Hh) and Notch pathways are the most crucial players during development and their deregulation is a leading cause of a wide variety of tumors, including MB and GBM, where Hh and Notch promote several tumorigenic steps including cell proliferation, maintenance of CSCs, survival, tissue spreading and metastatic potential, angiogenesis.

The PI and other proponents of this project have identified cancer related genes underlying a number of novel Hh regulatory mechanisms, involving ubiquitin-, acetylation- and miRNA-dependent control as well as the tumorigenic role of Notch through the development of transgenic mouse tumor models (Di Marcotullio et al, 2004; Di Marcotullio et al, 2006; Ferretti et al, 2008; Canettieri et al, 2010; Po et al, 2010; Talora et al. 2008). The PI is also using and generating several genetically modified mice which provide useful brain tumor model systems, suitable to study the behavior of CSCs. Furthermore, the unique ability of the proponents of this project have and their prior success in numerical simulation and modeling of complex biological events (Cavagna et al 2008, Ballerini et al 2008; Cavagna et al. 2010), will allow to approach numerical simulation of the complex events underlying the nature and range of action of signals involved in dictating rules of the behavior of CSCs as a whole population. The chemists participating to this proposal have also developed a number of molecules that target Hh pathway and may be exploited as drugs specifically affecting CSCs. They include a series of histone deacetylase inhibitors as well as novel lead compounds obtained from screening of chemical libraries from natural extracts derived from medicinal plants.

Indeed, in the last few years Hh and Notch pathways has been identified as druggable therapeutic targets in cancer, providing the proof-of-principle of the efficacy of their antagonism for *in vitro* or *in vivo* suppression of

the growth of MB and GBM and of brain CSCs, in preclinical models and in clinical trials. The rationale for the development of drugs targeting the multiple levels of regulation of Hh and Notch pathways is based on i) the heterogeneity of molecular defects sustaining the pathway activation in cancer (see above) as well as on ii) the need to overcome the reported resistance occurring during single-agent therapy. Although the heterogeneity of the above described regulatory mechanisms provides a rationale for the search of additional molecules specifically targeting Hh and Notch signaling at various misregulated levels, this issue is still largely not understood and unexplored. Furthermore, the role of targeting Hh and Notch pathways in the control of CSCs is also not understood. Therefore, screening of small molecule libraries are required to search for novel Hh and Notch inhibitors acting upon bulk tumor cell population or specifically CSCs.

Targeting and drug delivery into tumor cells and CSCs. Although reducing the side toxic effects on normal cells, therapeutic strategies targeting specific molecular events misregulated in cancer does not rule out unwanted consequences. For instance, inhibition of Hh pathway, while efficiently killing brain cancer cells, is also impairing skeletal formation in developing young animals, because of the general role of Hh signaling in tissue development and in normal stem cell population. Therefore, selective targeting of cancer cells is needed, through development of innovative and efficient delivery methods. An efficient drug delivery system to be employed for *in vivo* brain targeting must show: i) ability to circulate in the bloodstream for a prolonged period of time; ii) ability to overcome the blood-brain-barrier (BBB) iii) ability to overcome intracellular membrane barriers such as the endosomal membrane and the nuclear membrane via step-wise membrane. To this regard, functionalized nanoparticles could provide precision detection, targeted treatment, and real-time tracking that conventional technology lacks. There are several approaches using different non-invasive delivery systems, that represent promising although challenging strategies, such as liposomes and niosomes, polymeric nanoparticles and N-linked peptido-resorcarenes, which have been all developed by chemists and physicists participating to this proposal.

Immunotherapeutic strategies against brain tumors. Glioma development and progression is influenced by intrinsic properties of the glioma cells, as well as by microenvironmental factors and a variety of leukocytes subsets. A number of experimental evidences support a role of the innate and adaptive immune system in the control of glial and neuronal brain tumor development and progression (Friese et al 2004; Dunn et al 2007).

Adoptive transfer of cytotoxic lymphocytes such as CD8⁺ T cells and NK cells alone or in combination with conventional therapeutic agents is under investigation in patients with CNS tumors, but well-defined protocols for the *in vitro* selection and expansion of cytotoxic lymphocyte populations with efficient anti-tumor activity and preferential ability to migrate to the CNS, the main site of tumor growth, are still largely undefined. The proponents of this project have a long-standing experience in studying the molecular mechanisms controlling the functions and trafficking of cytotoxic effector cells under patho-physiological conditions (Accapezzato et al., 2004; Rawson 2007). In addition, the proponents of this project have recently identified the chemokine CX3CL1, one of the principal chemoattractant for the NK cells, as a potent inhibitor of glioma cell invasiveness (Sciumè et al 2010). This is of particular interest since recent evidence indicates that activated CXCR4 is expressed by both tumor cells and vascular endothelial cells in all grades of astrocytoma (Woerner et al., 2005), that Hh may regulate CXCR4 gene expression (Schuller et al 2005) and that CXCR4-dependent glioma growth was inhibited *in vivo* by systemic administration of CXCR4 antagonist AMD3100 (Rubin et al., 2003).

Imaging brain tumors. Nuclear Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Positron Emission Tomography (PET) are well established techniques for brain tumors anatomical and functional imaging. However, there is space for technological improvements, that can crucially increase the performances of these techniques. Ultra-low field MRI (i.e. MRI using precession fields of a few μ T) is emerging as a promising development, fully compatible with intraoperative applications and other diagnostic tools. It can acquire images with enhanced contrast, that offer better tumor delineation. PET imaging is complementary to MRI, offering easy functional contrast. Current PET spatial resolution is however poor, due to both the energy and temporal resolution of the sensors. Including information about the time elapsed between the emission and the detection of the photon allows better spatial resolution and reduced background noise.

On the other hand, both techniques can exploit functionalized contrast agents; in this regard, magnetonanoparticles (MNP) can play an important role, because are easily matched to subcellular sizes and properties, and can be easily functionalized. Functionalization with biomolecules allows interaction with biological

structures, potentially specific to a target or a function. MNP are inherently good MRI contrast agents, because of their usually superparamagnetic properties. Depending on the particle size, from hundreds to a single cell can be imaged by MRI. Electronic/magnetic properties of nanostructured systems depend on structure and aggregation, thus low level structural characterization of these materials is needed in order to gain full understanding about their action.

In order to fully exploit the molecular imaging power, the imaging technique and a smart contrast agent are obviously essential. However, acting on the biological system can enhance specific features of the signal. The action of strong pulsed electric fields can be used to trigger and control the delivery of substances from artificial systems (micelles and/or liposomes), or to induce specific responses directly on the living cells. This procedure can be fundamental in enhancing the ability of imaging of biological systems acting in a controlled manner.

Therefore the **aims** of this proposal are:

1. Providing either *in vitro* cell culture and *in vivo* mouse models of brain tumors (MB, GBM) as well as target molecules featuring bulk tumor and CSCs, suitable for being exploited in imaging technologies and/or therapeutic targeting.
2. Understanding the interplay between CSCs and neoangiogenesis in the “tumor stem cell niche” and bulk tumor cell population and involved signaling molecules, suitable for being exploited in imaging technologies and/or therapeutic targeting (supported by the “Integrative Genomic & Bioinformatic” Platform and “Lab-on-chip” Laboratory).
3. Understanding the dynamics of CSC population and cells of their progeny as well as unraveling the underlying intercellular signals through design and validation of mathematical models (supported by the “Integrative Genomic & Bioinformatic” and “Imaging & Microscopy” Platforms).
4. Pharmacological screening of available small drug and natural products libraries to identify drugs able to suppress the growth of MB and/or GBM stem cells, mainly focusing to the Hh and Notch pathways and neoangiogenesis (supported by the “Nanotechnologies for drug delivery” Laboratory).
5. Developing molecular imaging technologies (MRI and PET) *in vivo* to improve tumor detection during intraoperative brain tumor delineation (to achieve nearly complete tumor resection) and in diagnostic and follow-up procedures, with specific emphasis to the imaging of CSCs based on multifunctional nanoparticle-dependent targeting of specific markers (supported by the “Imaging & Microscopy” Platform).
6. Developing multifunctional therapeutic nanoparticle-based delivery systems targeting CSC-specific signaling pathways and neoangiogenesis to provide proof-of-principle evidence of tumor treatment *in vivo* (supported by the “Nanotechnologies for drug delivery” Laboratory).
7. Development of innovative immunotherapeutic strategies against glial and neuronal brain tumors based on the infusion of cytotoxic effector cells and haematopoietic progenitor cells (supported by the “Imaging & Microscopy” Platform).

The previously reported **experimental plan** is composed of 4 Workpackages:

1. Cancer stem cells and *in vivo* mouse models of brain tumors.
2. Molecular Imaging of brain tumors.
3. Design and production of multifunctional nanoparticles for targeted drug delivery. (These studies will be carried out with the support and collaboration of “Nanotechnologies for drug delivery” Laboratory).
4. Development of innovative immunotherapeutic strategies against glial and neuronal brain tumors based on the infusion of cytotoxic effector cells and haematopoietic progenitor cells.

References

Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, Casciaro M, Chircu LV, Cividini A, Abrignani S, Mondelli MU, Barnaba V. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest.* 2004; 113:963-72.

- Bao, S. et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* **66**, 7843-8 (2006).
- Bellavia D, Checquolo S, Campese AF, Felli MP, Gulino A, Scrpanti I. Notch3: from subtle structural differences to functional diversity. *Oncogene*. 2008 Sep 1;27(38):5092-8.
- Bernardini G, Sciumè G, Bosisio D, Morrone S, Sozzani S, Santoni A. CCL3 and CXCL12 regulate trafficking of mouse bone marrow NK cell subsets. *Blood* 2008; 111:3626-34.
- Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell*. 2008; 2:313-9.
- Bruggeman SW, Hulsman D, Tanger E, Buckle T, Blom M, Zevenhoven J, van Tellingen O, van Lohuizen M. Bmi1 controls tumor development in an Ink4a/Arf-independent manner in a mouse model for glioma. *Cancer Cell*. 2007; 12:328-41.
- Calabrese, C. et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* **11**, 69-82 (2007).
- Canettieri Di Marcotullio L, Greco A, Coni S, Antonucci L, Infante P, Pietrosanti L, De Smaele E, Ferretti E, Miele E, Pelloni M, De Simone G, Pedone EM, Gallinari P, Giorgi A, Steinkühler C, Vitagliano L, Pedone C, Schinin ME, Scrpanti I, Gulino A. Histone deacetylase and Cullin3-REN(KCTD11) ubiquitin ligase interplay regulates Hedgehog signalling through Gli acetylation. *Nat Cell Biol*. 2010, 12:132-42
- Carlson TR et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 9884 (2005).
- Cossu G, Bianco P. Mesoangioblasts—vascular progenitors for extravascular mesodermal tissues. *Curr Opin Genet Dev*. 2003; 13:537-42.
- de Vries NA, Bruggeman SW, Hulsman D, de Vries HI, Zevenhoven J, Buckle T, Hamans BC, Leenders WP, Beijnen JH, van Lohuizen M, Berns AJ, van Tellingen O. Rapid and robust transgenic high-grade glioma mouse models for therapy intervention studies. *Clin Cancer Res*. 2010; 16:3431-41.
- Di Marcotullio Ferretti E, De Smaele E, Argenti B, Mincione C, Zazzeroni F, Gallo R, Masuelli L, Napolitano M, Maroder M, Modesti A, Giangaspero F, Scrpanti I, Alesse E, Gulino A. REN(KCTD11) is a suppressor of Hedgehog signaling and is deleted in human medulloblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004, 101:10833-8
- Di Marcotullio Ferretti E, Greco A, De Smaele E, Po A, Sico MA, Alimandi M, Giannini G, Maroder M, Scrpanti I, Gulino A. Numb is a suppressor of Hedgehog signalling and targets Gli1 for Itch-dependent ubiquitination. *Nat Cell Biol*. 2006, 8:1415-23
- Dunn GP, Dunn IF, Curry WT. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma. *Cancer Immun* 2007; 7:12.
- Ferretti De Smaele E, Miele E, Laneve P, Po A, Pelloni M, Paganelli A, Di Marcotullio L, Caffarelli E, Scrpanti I, Bozzoni I, Gulino A. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells. *EMBO J*. 2008, 27:2616-27
- Folkins, C. et al. Glioma tumor stem-like cells promote tumor angiogenesis and vasculogenesis via vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1. *Cancer Res* **69**, 7243-51 (2009).
- Friese MA, Steinle A, Weller M. The innate immune response in the central nervous system and its role in glioma immune surveillance. *Onkologie* 2004; 27:487-91.
- Gilbertson, R. J. & Rich, J. N. Making a tumour's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche. *Nat Rev Cancer* **7**, 733-6 (2007).
- Hofmann JJ, M. L. Iruela-Arispe, *Circ Res* 100, 1556 (2007).
- Indraccolo S, Minuzzo S, Masiero M, Pusceddu I, Persano L, Moserle L, Rebaldi A, Favaro E, Mecarozzi M, Di Mario G, Scrpanti I, Ponzoni M, Doglioni C, Amadori A. Cross-talk between tumor and endothelial cells involving the Notch3-Dll4 interaction marks escape from tumor dormancy. *Cancer Res*. 2009; 69:1314-23.
- Mainiero F, Soriano A, Strippoli R, Jacobelli J, Gismondi A, Piccoli M, Frati L, Santoni A. RAC1/P38 MAPK signaling pathway controls beta1 integrin-induced interleukin-8 production in human natural killer cells. *Immunity*. 2000; 12:7-16.
- Pezzolo, A. et al. Tumor origin of endothelial cells in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* **25**, 376-83 (2007).
- Po Ferretti E, Miele E, De Smaele E, Paganelli A, Canettieri G, Coni S, Di Marcotullio L, Biffoni M, Massimi L, Di Rocco C, Scrpanti I, Gulino A. Hedgehog controls neural stem cells through p53-independent regulation of Nanog. *EMBO J*. 2010, 29:2646-58
- Rawson PM, Molette C, Videtta M, Altieri L, Franceschini D, Donato T, Finocchi L, Propato A, Paroli M, Meloni F, Mastroianni CM, d'Ettorre G, Sidney J, Sette A, Barnaba V. Cross-presentation of caspase-cleaved apoptotic self antigens in HIV infection. *Nat Med*. 2007;13:1431-9.

- Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, Todaro M, Invernici G, Cenci T, Maira G, Parati EA, Stassi G, Larocca LM, De Maria R. Tumor vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells *Nature* 2010 *in press*.
- Rubin JB, Kung AL, Klein RS, Chan JA, Sun Y, Schmidt K, Kieran MW, Luster AD, Segal RA. A small-molecule antagonist of CXCR4 inhibits intracranial growth of primary brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:13513-18.
- Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, Di Cesare S, Piersanti S, Saggio I, Tagliafico E, Ferrari S, Robey PG, Riminucci M, Bianco P. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 2007; 131:324-36.
- Schüller U, Koch A, Hartmann W, Garrè ML, Goodyer CG, Cama A, Sörensen N, Wiestler OD, Pietsch T. Subtype-specific expression and genetic alterations of the chemokine receptor gene CXCR4 in medulloblastomas. *Int J Cancer* 2005;117:82-9.
- Sciumè G, Soriano A, Piccoli M, Frati L, Santoni A, Bernardini G. CX3CR1/CX3CL1 axis negatively controls glioma cell invasion and is modulated by transforming growth factor-beta1. *Neuro-Oncology* 2010, 12:701-10.
- Stabile H, Carlino C, Mazza C, Giliani S, Morrone S, Notarangelo LD, Santoni A, Gismondi A. Impaired NK-cell migration in WAS/XLT patients: role of Cdc42/WASp pathway in the control of chemokine-induced beta2 integrin high-affinity state. *Blood*. 2010; 115:2818-26.
- Streubel, B. et al. Lymphoma-specific genetic aberrations in microvascular endothelial cells in B-cell lymphomas. *N Engl J Med* **351**, 250-9 (2004).
- Swift MR, B. M. Weinstein, *Circ Res* 104, 576 (2009).
- Tabatabai G, Bähr O, Möhle R, Eyüpoglu IY, Boehmeler AM, Wischhusen J, Rieger J, Blümcke I, Weller M, Wick W. Lessons from the bone marrow: how malignant glioma cells attract adult haematopoietic progenitor cells. *Brain*. 2005; 128:2200-11.
- Talora C, Campese AF, Bellavia D, Felli MP, Vacca A, Gulino A, Sclepanti I. Notch signaling and diseases: an evolutionary journey from a simple beginning to complex outcomes. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1782:489-97.
- Woerner BM, Warrington NM, Kung AL, Perry A, Rubin JB. Widespread CXCR4 activation in astrocytomas revealed by phospho-CXCR4-specific antibodies. *Cancer Res* 2005; 65:11392-99.
- Wurmser, A. E. et al. Cell fusion-independent differentiation of neural stem cells to the endothelial lineage. *Nature* **430**, 350-6 (2004).