



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 254 del 28 APR. 2020

OGGETTO: Autorizzazione del progetto di ricerca no-profit RF-2018-12365439 denominato "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option" finanziato dal Ministero della Salute a valere sul Bando Ricerca Finalizzata 2018 -esercizi finanziari 2016-2017-, da svolgersi presso la UOC Reumatologia Clinica, diretta dal prof. Roberto Caporali, e presso la UOC I Clinica Ortopedica, diretta dal prof. Pietro Simone Randelli - Responsabile Scientifico prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli. Codice CUP: D44I19005010001.

DELIBERAZIONE ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE DOTT. FRANCESCO LAURELLI

**SU PROPOSTA DEL
DIRETTORE UOC ORGANIZZAZIONE RISORSE UMANE**

28 APR. 2020

accertata la competenza procedurale, sottopone in data _____ l'allegata proposta di deliberazione sull'argomento all'oggetto specificato, la cui spesa rientra nel budget assegnato.

Il Responsabile del Procedimento
Il Direttore UOC Organizzazione Risorse Umane
D.ssa Mara Taverri

IL DIRETTORE UOC ECONOMICO FINANZIARIA

ha registrato contabilmente

- gli introiti stimati a pari a €.418.888,89 (euro quattrocentodiciottomilaottocentoottantotto/89) esenti IVA previsti nella presente proposta, rientrano nel Conto Economico n. R40001000001 "Contrib. Regione (extra-fondo) q.ta vinc." dei Bilanci Economici Preventivi anni 2020-2021-2022.

Il Direttore UOC Economico-Finanziaria
Dott.ssa Emilia Martignoni



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 254 del 28 APR. 2020

IL DIRETTORE GENERALE

Viste

- la DGR n. X/4475 del 10/12/2015 di costituzione, a partire dal 1° gennaio 2016, dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO;
- la DGR XI/1063 del 17/12/2018 di nomina del Dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini-CTO per il periodo 01/01/2019 - 31/12/2023;
- la deliberazione aziendale n. 1 del 02/01/2019 di presa d'atto della predetta DGR XI/1063/2018 e di insediamento dall'01/01/2019 sino al 31/12/2023 del Dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale dell'ASST G.Pini-CTO.

Premesso:

- che l'art.12 bis del D.lgs. n. 502/1992, come modificato dal D.Lgs. n. 229/1999, individua nella ricerca finalizzata uno degli strumenti utili all'attuazione degli obiettivi prioritari del Piano Sanitario Nazionale, secondo le indicazioni fornite nel Piano Nazionale della Ricerca Sanitaria;
- che, coerentemente con quanto disposto dal sopracitato art.12 bis del D.lgs. n. 502/1992, il Ministero della Salute -Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità-, in data 3.4.2018, ha pubblicato il "Bando ricerca finalizzata 2018-esercizi finanziari 2016 e 2017";
- che la Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia ha aderito al bando sopra citato presentando, tra gli altri, il progetto di ricerca "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option", di cui è Responsabile Scientifico la prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli;
- che con nota del 4.4.2019 prot. n.0001506-04/04/2019-DGRIC-MDS-P, il Ministero ha comunicato l'ammissione al finanziamento ministeriale del progetto di ricerca RF-2018-12365439 denominato "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option", assegnando allo stesso € 418.888,89;
- che in data 28.10.2019 è stata sottoscritta la convenzione tra Regione Lombardia e il Ministero della Salute relativa al progetto di ricerca sopra citato, registrata dall'Ufficio Centrale di Bilancio con visto n.1038 del 21.11.2019;
- che con decreto n.18648 del 18.12.2019, la Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia ha assegnato a questa ASST il finanziamento ministeriale pari a € 418.888,89, previsto per il progetto di ricerca sopra indicato;
- che con decreto n. 524 del 20.1.2020 la Direzione Generale Welfare ha definito con questa ASST apposita convenzione che, allegata, forma parte integrante del presente provvedimento, la quale disciplina i tempi e le modalità di realizzazione del progetto sopra citato, il suo monitoraggio tecnico-scientifico ed economico-amministrativo, nonché il trasferimento delle risorse ministeriali, coerentemente e conseguentemente a quanto definito nella convenzione tra Regione e Ministero;
- che questa ASST, in qualità di Ente attuatore si impegna, per quanto di competenza, a realizzare il progetto di ricerca secondo quanto stabilito nella convenzione sopracitata;

Osservato:

- che il Responsabile Scientifico del progetto di ricerca è la prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli, individuata quale Principal Investigator (PI), alla quale sono attribuiti i compiti e le funzioni



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 254 del 28 APR. 2020

necessarie a procedere con l'attuazione del progetto di ricerca in tutte le sue fasi, anche secondo quanto definito all'art. 5 della suddetta convenzione;

- che il Collaboratore Principal Investigator (coPI) è il prof. Pietro Simone Randelli, Direttore della UOC I Clinica Ortopedica, incaricato di collaborare all'attuazione del progetto di ricerca, e titolato a proseguire le attività del progetto nel caso in cui il PI trasferisse il suo rapporto di lavoro presso altra Istituzione ovvero perché non più in condizione di svolgere le attività di ricerca previste dal progetto;
- che gli obiettivi del progetto di ricerca sono:
 - ❖ chiarire la funzione ex-vivo di SHP-2 in FLS umani reclutando pazienti con AR e OA, processando il tessuto sinoviale di scarto derivato dalla chirurgia articolare;
 - ❖ dimostrare che la delezione *in vivo* di SHP-2 nei FLS riduce la gravità dell'artrite in un modello murino di AR;
 - ❖ studiare le associazioni tra l'espressione di SHP-2 nei FLS umani e le caratteristiche cliniche dei pazienti con AR vs OA;

Fatto presente:

- che il Comitato Etico Milano Area 2 ha valutato positivamente il progetto di ricerca, senza richiesta di modifiche, nella seduta del 29.8.2017, come da parere in atti;
- che per la realizzazione del progetto di ricerca è prevista la collaborazione con IFOM Istituto FIRC di Oncologia Molecolare per l'invio e il trattamento dei campioni biologici necessari al progetto stesso;
- che la collaborazione con IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, è stata definita attraverso apposita convenzione, che allegata forma parte integrante del presente provvedimento;
- che l'attuazione del progetto di ricerca prevede inoltre la collaborazione con il dott. Nunzio Bottini, Università di San Diego, California (USA), per l'elaborazione dei dati di ricerca relativi ai campioni biologici;
- che la collaborazione con il dott. Nunzio Bottini, Università di San Diego, California (USA), è stata definita attraverso apposito "Unfunded Agreement" ed il documento "Human Tissue Biological Materials Transfer Agreement", che allegati formano parte integrante del presente provvedimento;
- che la conclusione del progetto di ricerca è prevista per il 23.12.2022, fatta salva la concessione di eventuale proroga autorizzata dal Ministero della Salute;
- che, trattandosi di un progetto di ricerca osservazionale, non è prevista la stipula di una apposita polizza assicurativa integrativa, in quanto i pazienti riceveranno le terapie secondo la normale pratica clinica;

Atteso:

- che con nota in atti del 27.1.2020, il Responsabile Scientifico del progetto, prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli, dichiara che il progetto di ricerca non prevede lo sviluppo di idee o prodotti brevettabili;
- che il progetto di ricerca in oggetto verrà condotto senza interferire sul regolare svolgimento delle attività clinico-assistenziali istituzionali di questa ASST;

Ritenuto:

- di sottoscrivere la convenzione di cui al decreto n. 524 del 20.01.2020 della Direzione Generale Welfare Regione Lombardia che, allegata, forma parte integrante del presente provvedimento;



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 254 del 28 APR. 2020

- di accettare il contributo erogato dal Ministero a valere sul Bando Ricerca Finalizzata 2018 che verrà erogato da Regione Lombardia a questa ASST secondo quanto previsto dalla convenzione allegata al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale;
- di autorizzare la realizzazione del progetto di ricerca no-profit RF-2018-12365439 "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option", del quale è Responsabile Scientifico la prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli, da svolgersi presso la UOC Reumatologia Clinica, diretta dal prof. Roberto Caporali, e presso la UOC I Clinica Ortopedica, diretta dal prof. Pietro Simone Randelli;
- di approvare la convenzione con IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, per le finalità di cui al progetto di ricerca;
- di approvare l'accordo di collaborazione "Unfunded Agreement" con il dott. Nunzio Bottini, Università di San Diego, California (USA) e il documento "Human Tissue Biological Materials Transfer Agreement" per le finalità di cui al progetto di ricerca;

Dato atto:

- di appostare il contributo finalizzato del Ministero della Salute, pari a €.418.888,89 (euro quattrocentodiciottomilaottocentoottantotto/89), esente IVA, previsto nella presente proposta, al Conto Economico n. R40001000001 "Contrib. Regione (extra-fondo) q.ta vinc." dei Bilanci Economici Preventivi anni 2020-2021-2022;
- che i proventi derivanti dal contributo destinato dal Ministero della Salute saranno interamente destinati a copertura dei costi dell'attività di ricerca secondo il budget economico allegato al presente provvedimento e non potranno essere utilizzati per il riconoscimento economico di quote in favore del personale strutturato;
- di stabilire che qualora questa ASST dovesse restituire al Ministero della Salute quote di contributo versate per la realizzazione del protocollo, a causa del non raggiungimento degli obiettivi contrattuali, le stesse verranno recuperate dai fondi derivanti da sperimentazioni cliniche o da donazioni a disposizione delle UU.OO. coinvolte direttamente o indirettamente nella realizzazione dello studio;
- che non sono previsti ulteriori oneri aggiuntivi a carico di questa Azienda;

Richiamata la vigente normativa nazionale ed europea in materia di sperimentazioni cliniche;

Visti i pareri del Direttore Sanitario, del Direttore Sociosanitario e del Direttore Amministrativo resi per quanto di competenza, ai sensi dell'articolo 3 del D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti

- 1- di sottoscrivere la convenzione di cui al decreto n. 524 del 20.01.2020 della Direzione Generale Welfare Regione Lombardia, che allegata forma parte integrante del presente provvedimento;
- 2- di accettare il contributo erogato dal Ministero a valere sul Bando Ricerca Finalizzata 2018 che verrà erogato da Regione Lombardia a questa ASST, secondo quanto previsto dalla convenzione allegata;



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 254 del 28 APR. 2020

- 3- di autorizzare la realizzazione del progetto di ricerca no-profit RF-2018-12365439 "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option", di cui è Responsabile Scientifico la prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli, da svolgersi presso la UOC Reumatologia Clinica, diretta dal prof. Roberto Caporali, e presso la UOC I Clinica Ortopedica, diretta dal prof. Pietro Simone Randelli;
- 4- che la conclusione del progetto di ricerca è prevista per il 23.12.2022, fatta salva la concessione di eventuale proroga autorizzata del Ministero della Salute;
- 5- che lo stesso verrà condotto dalla prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli senza interferire sul regolare svolgimento delle attività clinico-assistenziali dell'ASST;
- 6- di prendere atto che il codice CUP di progetto è il n. D44I19005010001 e di stabilire che lo stesso dovrà essere riportato nella documentazione economico-finanziaria relativa al progetto;
- 7- di approvare la convenzione con IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, per le finalità di cui al progetto di ricerca, che, allegata, forma parte integrante del presente provvedimento;
- 8- di approvare l'accordo di collaborazione "Unfunded Agreement" con il dott. Nunzio Bottini, Università di San Diego, California (USA) e il documento "Human Tissue Biological Materials Transfer Agreement", per le finalità di cui al progetto di ricerca, che allegati formano parte integrante del presente provvedimento;
- 9- di appostare il contributo finalizzato del Ministero della Salute, pari a €418.888,89 (euro quattrocentodiciottomilaottocentoottantotto/89) esente IVA previsto nella presente proposta, al n. R40001000001 "Contrib. Regione (extra-fondo) q.ta vinc." dei Bilanci Economici Preventivi anni 2020-2021-2022;
- 10- di stabilire che qualora questa ASST dovesse restituire al Ministero della Salute quote di contributo versate per la realizzazione del protocollo, a causa del non raggiungimento degli obiettivi contrattuali, le stesse verranno recuperate dai fondi derivanti da sperimentazioni cliniche o da donazioni a disposizione delle UU.OO. coinvolte direttamente o indirettamente nella realizzazione dello studio;
- 11- che non sono previsti costi aggiuntivi a carico di questa ASST per l'esecuzione del progetto di ricerca;
- 12- che il presente provvedimento è immediatamente esecutivo ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n.23/2015;
- 13- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio on line aziendale, ai sensi dell'articolo 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015;



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Gaetano Pini

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 254 del 28 APR. 2020

14- di trasmettere il disposto del presente provvedimento agli uffici competenti per gli adempimenti conseguenti;

DIRETTORE GENERALE
(Dott. Francesco Laurelli)

DIRETTORE
AMMINISTRATIVO
(Dott. Valentino Colao)

DIRETTORE
SANITARIO
(Dott. Valentino Lembo)

DIRETTORE
SOCIOSANITARIO
(Dott.ssa Paola M. S. Pirolo)

UOC Organizzazione Risorse Umane

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento
Responsabile del Procedimento ai sensi della L. 241/90: Dott.ssa Mara Taverri
Pratica trattata da: Dott. Paolo Marino
(Atti n. 2020.1.1.6.2)



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Gaetano Pini

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 254 del 28 APR. 2020

RELATA DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'albo pretorio informatico di quest'Azienda sul sito internet istituzionale, così come previsto dall'art. 32, comma 1, L. 69/2009, e dall'art. 8 del D. Lgs. 33/2013, dal 8 MAG. 2020 e vi rimarrà per quindici giorni consecutivi.

La deliberazione si compone di n. 7 pagine e 33 pagine di allegati

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto

Maria Ciuchello

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo

Milano, li _____

UOC Affari Generali e Legali
il Funzionario addetto

[Handwritten signature]

CONVENZIONE DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA

Tra

Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, con sede legale in Via Adamello n. 16, 20139 – Milano, Codice Fiscale 97358780159 e Partita IVA 04189730965 rappresentato dal Presidente del Comitato Direttivo e legale rappresentante pro tempore Piero Giorgio Sierra (di seguito anche “**IFOM**”)

e

ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini, con sede legale in Milano, piazza Cardinal A. Ferrari, 1 – CAP 20122 Milano, Codice Fiscale e partita IVA 09320530968, rappresentato dal Direttore Generale Dott. Francesco Saverio Laurelli (di seguito anche “**ASST GP**”)

singolarmente anche definite come la “**Parte**” e congiuntamente come le “**Parti**”

Premesso che

- a) IFOM è una Fondazione costituita nell’ottobre del 2003 su iniziativa della Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (in breve FIRC), di cui ha assunto nella ragione sociale anche l’acronimo, con la finalità (art. 2 dello Statuto) di svolgere e promuovere ricerca scientifica e formazione nel campo dell’Oncologia Molecolare con particolare riguardo a quei settori della nuova biotecnologia basata sulle tecnologie genomiche e postgenomiche anche mediante l’apporto coordinato degli enti e delle istituzioni ad essa aderenti, ovvero mediante accordi con enti esterni e collaborazioni con altre Istituzioni o Enti di ricerca pubblici e/o privati;
- b) ASST GP è un centro specialistico dedicato alle discipline di ortopedia, traumatologia, fisioterapia e reumatologia di rilievo nazionale; è sede di insegnamento della facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università di Milano;
- c) ASST GP è risultata aggiudicataria di un bando di ricerca finalizzata pubblicato dal Ministero della Salute – Direzione generale della ricerca e dell’innovazione in sanità con il progetto di ricerca dal titolo “La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un’opzione terapeutica innovativa” nell’ambito di *Theory-enhancing*, descritto nell’Allegato A (di seguito il “**Progetto**”);
- d) le Parti hanno interesse ad attivare una collaborazione scientifica per la realizzazione del Progetto alle condizioni di seguito indicate.

**Tutto ciò premesso, con la presente scrittura privata
si conviene e si stipula quanto segue**

Art. 1 - Premesse e allegati

1.1 Le premesse e gli allegati formano parte integrante e sostanziale della presente convenzione (di seguito la “**Convenzione**”).

Art. 2 - Oggetto e modalità della collaborazione

2.1 Con la presente Convenzione e per tutta la durata della stessa, le Parti si impegnano ad una collaborazione scientifica concernente la realizzazione del progetto titolo “La

fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa" secondo le modalità di seguito descritte.

2.2 IFOM, al fine di permettere l'esecuzione del Progetto, autorizza l'accesso di n. 1 Ricercatore di ASST GP per lo svolgimento del progetto in questione (di seguito il "Ricercatore"), in qualità di collaboratore scientifico di ASST GP, e l'utilizzo da parte dello stesso delle proprie strutture, laboratori ed attrezzature (di seguito collettivamente gli "Spazi") individuati nell'Allegato B.

2.3 IFOM si impegna a mettere a disposizione di ASST GP per l'esecuzione del Progetto, in via non esclusiva, e compatibilmente con lo svolgimento delle proprie attività istituzionali nonché con i regolamenti interni applicabili, gli Spazi.

2.4 Le Parti, sin da ora, riconoscono che l'Allegato B potrà essere aggiornato dalle Parti ogniquale volta siano necessarie delle modifiche, attraverso comunicazione scritta inviata agli indirizzi indicati a successivo art. 14 - Comunicazioni.

2.5 ASST GP si impegna a far sì che l'accesso del Ricercatore agli Spazi di IFOM avvenga nel rispetto della legge e degli eventuali regolamenti disciplinari e di sicurezza di IFOM. IFOM è dunque tenuta a comunicare i menzionati regolamenti interni ad ASST GP ai fini dell'accesso del Ricercatore coinvolto nel Progetto.

Art. 3 - Responsabili scientifici

3.1 Le Parti individuano quali Responsabili Scientifici del Progetto il Dott.ssa Francesca Anna Ingegnoli per ASST GP ed il Prof. Massimiliano Pagani per IFOM (i "Responsabili Scientifici").

3.2 La sostituzione dei Responsabili Scientifici non previamente autorizzata per iscritto dalle Parti, costituirà causa di risoluzione espressa, ex art. 1456 c.c.

3.3 La sostituzione del Responsabile Scientifico sarà comunicata dalle Parti per iscritto, anche a mezzo posta elettronica agli indirizzi indicati all'articolo 14 - Comunicazioni, senza ulteriori formalità.

Art. 4 - Trasferimento di Materiale tra le Parti

4.1 Durante lo svolgimento del Progetto di cui all'Allegato A, ASST GP invierà del materiale ad IFOM; il tutto risulta di seguito meglio definito.

In particolare ASST GP fornirà ad IFOM:

campioni di membrana sinoviale derivata da materiale di scarto di interventi ortopedici (di seguito collettivamente definito il "Materiale").

Resta convenuto tra le Parti che l'invio ad IFOM del Materiale avverrà a titolo gratuito.

4.2 Relativamente al Materiale, le Parti concordano che:

- ASST GP dichiara di essersi attenuta alle disposizioni di legge vigenti riguardo alla raccolta, trasporto ed utilizzo dei campioni e/o di materiale genetico umano del quale sia direttamente responsabile in quanto acquisito da e/o presso ASST GP, in specie alle disposizioni contenute nel D.Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 (di seguito anche solo

“Codice Privacy”), e successive modifiche ed integrazioni, nonché dal Regolamento 2016/679/UE (di seguito anche solo “Regolamento UE”), esonerando sin d’ora IFOM da qualsiasi responsabilità che possa derivare dalla raccolta, trasporto e utilizzo di esso da parte di ASST GP e impegnandosi espressamente a manlevare e tenere indenne IFOM da qualsiasi responsabilità, danno e/o pregiudizio derivante da pretese di terzi avanzate e/o collegate dal mancato rispetto della normativa applicabile in sede di raccolta e/o trasporto e/o utilizzo dei campioni.

- il trasporto e consegna del Materiale saranno eseguiti da parte di ASST GP, nel pieno rispetto delle procedure a tal fine previste da IFOM per il trasporto, consegna, ingresso e conservazione nelle proprie strutture di detti campioni, riservandosi IFOM l'insindacabile diritto di rifiutare l'accettazione e/o l'utilizzo dei campioni in caso contrario, senza che nulla sia conseguentemente dovuto a ASST GP e con obbligo di quest'ultima di ritirare i campioni medesimi entro 3 giorni dalla richiesta scritta di IFOM.
- il Materiale verrà utilizzato da IFOM solo ed esclusivamente per la realizzazione del Progetto e qualsiasi altro utilizzo non è permesso; IFOM si impegna a mantenere il controllo del Materiale e a dare accesso allo stesso solo se strettamente necessario ai dipendenti e/o collaboratori direttamente coinvolti nel Progetto, rispettando gli obblighi di riservatezza del successivo articolo 11;
- il Materiale non sarà utilizzato in ricerche finanziate da terze parti o soggette in qualche modo ad obbligazioni di ogni sorta verso terze parti, senza il preventivo consenso scritto di ASST GP;
- IFOM non potrà trasferire il Materiale a terze parti senza il preventivo consenso di ASST GP;
- il Materiale verrà utilizzato da IFOM in conformità con tutti i regolamenti e le leggi applicabili;
- l'accettazione del Materiale implica l'accettazione da parte di IFOM di ogni responsabilità per eventuali danni o lesioni derivanti dal possesso e/o dall'uso del Materiale stesso in violazione della presente Convenzione e che siano esclusivamente imputabili ad IFOM.

4.3 Le Parti riconoscono inoltre che il trasferimento del Materiale non costituisce un accordo di licenza espressa o implicita, fermo restando quanto previsto nel precedente paragrafo.

4.4 Alla scadenza o risoluzione o cessazione a qualsiasi titolo intervenuta della Convenzione, IFOM restituirà a ASST GP il Materiale non impiegato nello svolgimento del Progetto.

4.5 Ogni risultato, invenzione, dato derivante dall'utilizzo del Materiale nell'attività prevista e descritta nel Progetto sarà soggetto alle regole di titolarità di cui al successivo art. 12 - Risultati e Diritti IP.

Art. 5 – Sicurezza

5.1 Ai sensi dell'art. 2 comma 1 lett. a) del D.Lgs. 81/08 “Testo Unico sulla salute e sicurezza sul lavoro”, i soggetti destinatari della Convenzione, ai fini ed agli effetti delle disposizioni dello stesso decreto legislativo, devono essere intesi come “lavoratori” e, durante lo svolgimento dell'attività regolamentata dalla convenzione, sono tenuti all'osservanza delle disposizioni normative vigenti, dei limiti e divieti posti dalla legge in tema di igiene, sicurezza del lavoro e prevenzione infortuni, nonché di ogni altra disposizione eventualmente dettata dall'ente ospitante.

5.2 Le Parti pertanto si impegnano, ciascuna per quanto di specifica competenza, a:

- fornire tutte le informazioni relative ed a porre in essere tutti gli adempimenti richiesti dal D.lgs. 81/08 e successive modifiche e integrazioni in materia di sicurezza e salute sul lavoro;
- garantire che i luoghi di lavoro, le attrezzature, gli apparecchi e le macchine che saranno utilizzate, siano in regola con le norme vigenti in materia di igiene e sicurezza sul lavoro (D.Lgs. 81/08) e correttamente mantenuti;
- rendere disponibili i Dispositivi di Protezione collettiva correlati alle specifiche attività svolte;
- rendere, in linea generale, disponibili i Dispositivi di Protezione individuale correlati alle specifiche attività svolte presso la propria sede;
- richiedere preventiva autorizzazione all'eventuale ingresso ed utilizzo di attrezzature e materiali propri nelle strutture dell'ente ospitante;
- comunicare, prima dell'inizio delle attività, eventuali rischi apportati derivanti dall'utilizzo delle attrezzature e dei materiali introdotti negli ambienti di lavoro di IFOM affinché IFOM possa aggiornare il documento richiesto dall'art. 26 del D.lgs. 81/2008;
- tramite i referenti indicati in Convenzione trasferire le informazioni di dettaglio in materia di sicurezza a tutti i soggetti coinvolti.

5.3 Le Parti si impegnano altresì a farsi carico delle misure di tutela e degli obblighi stabiliti dalla normativa e di seguito riassunti.

ASST GP si impegna a garantire:

- l'idoneità tecnico professionale del Ricercatore incaricato dello svolgimento delle attività oggetto della Convenzione;
- l'erogazione della formazione generale e specifica dei lavoratori in base all'art. 37 del D.Lgs. 81/08 "Formazione dei lavoratori e dei loro rappresentanti", così come definiti dall'Accordo in Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province Autonome n.221/CSR del 21 dicembre 2011;
- l'attuazione degli obblighi di cui all'art. 41 "**Sorveglianza sanitaria**" del D.lgs. 81/08 informando le altre parti, attraverso i referenti, in merito ad eventuali non idoneità o idoneità con limitazioni o prescrizioni che interessino il personale coinvolto. Il soggetto ospitante è responsabile di fornire, prima dell'inizio dell'attività e ad ogni successivo aggiornamento, il Documento di Valutazione dei Rischi (DVR) al fine di consentire l'integrazione del profilo mansionale;
- il rispetto dei regolamenti di IFOM relativi all'accesso ad aree a rischio specifico;
- la partecipazione del Ricercatore ad ogni iniziativa informativa/formativa in materia di sicurezza organizzata, nel caso, da IFOM ed a sospendere l'autorizzazione all'accesso qualora il Ricercatore non partecipi reiteratamente alle iniziative di cui sopra.

IFOM si impegna a garantire:

- l'attuazione degli obblighi di cui all'art. 36 "**Informazione ai lavoratori**" del D.lgs. 81/08 in quanto le informazioni sono strettamente connesse: a) alla organizzazione del SPP aziendale compreso l'affidamento dei compiti speciali (primo soccorso e antincendio) a lavoratori interni all'azienda; b) al rischio intrinseco aziendale, (mod. spp 036), anche attraverso la messa a disposizione di pacchetti formativi in aula o erogati in modalità multimediale;

- a garantire la disponibilità dei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) e di ogni altra attrezzatura ausiliaria individuata a livello aziendale come necessaria per lo svolgimento in sicurezza delle attività presso la propria sede.

5.4 ASST GP si farà carico di trasferire le informazioni di dettaglio in materia di sicurezza del Ricercatore coinvolto nell'esecuzione del Progetto.

Art. 6 - Copertura assicurativa

6.1 ASST GP, per tutta la durata della Convenzione, garantisce la copertura assicurativa contro gli infortuni e per responsabilità civile terzi (RCT) del Ricercatore impegnato nelle attività oggetto della Convenzione.

Art. 7 - Corrispettivo

7.1 Le Parti sopportano ciascuna per quanto di propria competenza ogni costo e spesa necessari per lo svolgimento delle attività progettuali.

Art. 8 - Durata

8.1 La Convenzione avrà la durata di 3 (tre) anni a decorrere dalla firma dell'ultima Parte contraente. La Convenzione potrà essere prorogata solo previo accordo scritto tra le Parti.

Art. 9 - Recesso

9.1 Le Parti possono recedere in qualunque momento dalla Convenzione, mediante comunicazione scritta da inviare all'altra Parte a mezzo raccomandata con avviso di ricevimento o a mezzo PEC. Il recesso ha efficacia decorsi 30 (trenta) giorni dalla data di invio della comunicazione.

Art. 10 - Causa di forza maggiore

10.1 Ciascuna Parte sarà sollevata da responsabilità ed esentata dall'obbligo di fornire prestazioni ai sensi della Convenzione per tutto il tempo e fino a quando tale Parte sia nell'oggettiva impossibilità di adempiere alle proprie prestazioni, in conseguenza di situazioni di forza maggiore che esulino dal controllo della Parte che le debba invocare. Nei suddetti casi, la mancata prestazione non costituirà inadempimento.

10.2 Resta inteso che la Parte che invoca l'applicazione di una causa di forza maggiore dovrà comunicarlo tempestivamente in forma scritta all'altra Parte e adoperarsi in ogni modo ragionevole, anche dal punto di vista organizzativo e commerciale, affinché tale sospensione sia quanto più limitata possibile nel tempo o si trovi una alternativa che consenta la prosecuzione delle prestazioni contrattuali.

10.3 Qualora la causa di forza maggiore permanga e non sia rimossa per oltre 60 (sessanta) giorni, la Parte che non ha subito la causa di forza maggiore potrà recedere dalla Convenzione con un preavviso scritto di almeno 15 (quindici) giorni.

Art. 11 - Riservatezza

11.1 Per tutta la durata della Convenzione e per i dieci anni successivi alla cessazione per qualsiasi causa della stessa, le Parti si impegnano per sé nonché, ex articolo 1381 cod. civ., per i propri dipendenti e collaboratori, a non diffondere e divulgare a terzi e comunque a non utilizzare, in qualunque modo e a qualsiasi scopo, direttamente o indirettamente o per interposta persona, ente o società, le notizie ed informazioni inerenti l'attività svolta dalle Parti, nonché qualunque tipo di ulteriore informazione aziendale riservata quali, a

titolo esemplificativo e non tassativo, i segreti commerciali, le conoscenze scientifiche, i know-how e i brevetti, le informazioni tecniche e/o relative alle attività, la situazione finanziaria (anche di terze parti di cui si è in possesso) e qualsiasi altra informazione ritenuta riservata, della quale siano venute a conoscenza a seguito o in occasione della negoziazione e successiva esecuzione della Convenzione (di seguito le “**Informazioni Riservate**”).

11.2 Gli obblighi di confidenzialità di cui al precedente art. 11.1 non si applicano alle informazioni che:

- a) fossero di dominio pubblico al momento della loro divulgazione o che in seguito siano diventate di dominio pubblico, purché non in conseguenza di una violazione della Convenzione; o
- b) fossero a disposizione della Parte ricevente precedentemente alla data di sottoscrizione della presente Convenzione, eccetto il caso di violazione di altro accordo di riservatezza eventualmente gravante su detta Parte, e la conoscenza risulti da prova documentale;
- c) siano state lecitamente ottenute da terzi senza vincoli di riservatezza;
- d) la loro comunicazione e/o divulgazione sia stata imposta da un provvedimento proveniente da una pubblica autorità (giurisdizionale o non), dalla legge o dalla necessità di far valere un diritto in giudizio. In tal caso, sarà obbligo della Parte ricevente informare tempestivamente e preventivamente la Parte titolare delle Informazioni Riservate al fine di concordare i tempi, le forme e i contenuti della richiesta comunicazione e/o divulgazione;
- e) siano state create dalla Parte ricevente in maniera totalmente indipendente dalla rispettiva acquisizione nel contesto della Convenzione come emerge da prova documentale.

11.3 L'inadempimento delle obbligazioni previste dal presente articolo costituisce causa di risoluzione di diritto, ai sensi dell'art. 1456 cod. civ., salvo il risarcimento del danno.

Art. 12 - Risultati e Diritti IP

12.1 Le Parti si danno reciprocamente atto sin da ora che nel corso dell'attuazione del Progetto tra loro verranno, e/o potrebbero venire, utilizzati in varia misura know-how e/o beni coperti da diritti di proprietà industriale e/o intellettuale nella titolarità di ciascuna di esse, su cui l'altra Parte non acquisirà alcun autonomo diritto di utilizzazione a qualunque titolo (di seguito “**Background**”).

12.2 Dati, informazioni, know-how, invenzioni (brevettabili o meno), metodi, procedimenti, materiali (e relativi diritti di proprietà industriale e intellettuale) conseguiti nello svolgimento del Progetto (di seguito il “**Foreground**” e/o i “**Risultati**”) saranno distribuiti in capo alle Parti in base al rispettivo contributo inventivo. In questo caso la gestione dell'eventuale brevettazione o registrazione, l'uso e lo sfruttamento commerciale (in qualunque forma, anche di concessione di licenza e/o di cessione delle quote di titolarità) dei Risultati e degli eventuali correlati diritti di proprietà industriale saranno negoziati in buona fede tra le Parti e saranno oggetto di separato accordo scritto.

12.3. Resta convenuto - sin da ora - tra le Parti che:

- i) modifiche, integrazioni, ampliamenti, sviluppi del Background di ASST GP saranno di proprietà esclusiva di ASST GP;
- ii) modifiche, integrazioni, ampliamenti, sviluppi del Background di IFOM saranno di proprietà esclusiva di IFOM.

12.4 Resta, altresì, fermo che ciascuna Parte rimane esclusiva proprietaria di ogni informazione, conoscenza, dato e risultato acquisito indipendentemente e/o precedentemente alla data di sottoscrizione della Convenzione e risultante da prova documentale, con la conseguenza che l'altra Parte non ne acquisirà alcun diritto di utilizzazione a qualsivoglia titolo.

12.5 Restano salvi i diritti degli inventori ai sensi dell'art. 62 del D.Lgs del 10 febbraio 52005, n. 30 ("Codice della proprietà industriale").

Art. 13 - Pubblicazioni

13.1 Le Parti avranno il diritto di pubblicare, in tutto o in parte, i Risultati in qualsivoglia forma e modo (anche tramite, a titolo esemplificativo, elaborati scritti, inclusi pubblicazioni monografiche, articoli, tesi o altro materiale e/o presentazioni orali a congressi e/o altri eventi a carattere scientifico, di seguito complessivamente definite le "Pubblicazioni").

13.2 Tali Pubblicazioni saranno soggette alla preventiva autorizzazione scritta dell'altra Parte, affinché quest'ultima possa valutare la presenza di eventuali Informazioni Riservate e/o pregiudizievoli. La predetta autorizzazione non sarà irragionevolmente negata. La Parte che intende procedere alla Pubblicazione si impegna a trasmettere all'altra Parte la bozza confidenziale dell'eventuale Pubblicazione almeno trenta (30) giorni prima della sua divulgazione al pubblico. Entro trenta (30) giorni dal ricevimento della suddetta bozza, tale Parte potrà: (i) rilasciare il consenso scritto alla Pubblicazione; (ii) chiedere l'eliminazione delle parti ritenute pregiudizievoli e/o divulgative di Informazioni Riservate. Resta inteso che, in assenza di un espresso diniego alla Pubblicazione entro il menzionato termine di 30 giorni, la Pubblicazione si riterrà autorizzata. In ogni caso, in ogni Pubblicazione, ciascuna Parte si impegna a dare atto del contributo dell'altra.

13.3 Nessuna delle Parti utilizzerà o registrerà in alcun modo e forma la denominazione sociale, i marchi, i loghi o altri segni distintivi dell'altra Parte senza previo consenso scritto dell'altra Parte.

13.4 Le Parti convengono che non è ammessa, in alcun caso, la doppia affiliazione per nessuno dei ricercatori coinvolti nel Progetto, che manterranno con l'ente di appartenenza un rapporto di esclusività. Il rispetto della presente clausola verrà verificato annualmente dalle Direzioni Scientifiche delle Parti.

Art. 14 - Comunicazioni

14.1 Ogni comunicazione relativa alla Convenzione dovrà essere effettuata per iscritto ai seguenti indirizzi, e/o a quelli successivamente indicati per iscritto con le stesse modalità da una Parte all'altra:

se a IFOM:

- Direzione Operativa, via Adamello n.16, 20139 MILANO,

PEC: fondazioneifom@pec.it

email: rossella.blasi@ifom.eu

per comunicazioni relative al Progetto: massimiliano.pagani@ifom.eu

per comunicazioni relative all'accesso del Personale: Ufficio personale personnel-office@ifom.eu

se a ASST GP:

- Direzione Generale, piazza Cardinal A. Ferrari, 1, 20122 Milano

PEC: protocollo@pec.asst-pini-cto.it

per comunicazioni relative al Progetto: francesca.ingegnoli@asst-pini-cto.it ; ricerca@asst-pini-cto.it

per comunicazioni relative all'accesso del Personale: ricerca@asst-pini-cto.it

Art. 15 - Normative applicabili

15.1 Le Parti si impegnano a condurre il Progetto in conformità alle normative applicabili.

15.2 Le Parti dichiarano di avere ottenuto le autorizzazioni delle autorità competenti necessarie allo svolgimento del Progetto o ad ottenerle, qualora si rendano necessarie.

Art. 16 - Trattamento dei dati personali

16.1. In conformità a quanto previsto dal Codice Privacy nonché dal Regolamento UE, tutti i dati personali che verranno scambiati fra le Parti nel corso dello svolgimento del Contratto saranno trattati rispettivamente da ciascuna delle Parti per le sole finalità indicate nel Contratto ed in modo strumentale all'espletamento dello stesso, nonché per adempiere ad eventuali obblighi di legge, della normativa comunitaria e/o prescrizioni del Garante per la protezione dei dati personali e saranno trattati, con modalità manuali e/o automatizzate, secondo principi di liceità e correttezza ed in modo da tutelare la riservatezza e i diritti riconosciuti, nel rispetto di adeguate misure di sicurezza e di protezione dei dati anche sensibili o idonei a rivelare lo stato di salute, previsti dal Codice Privacy e dal Regolamento UE. In particolare, ciascuna Parte si impegna sin d'ora, nel caso per l'esecuzione del Contratto sia tenuta a trattare dati personali di terzi per conto dell'altra Parte, a farsi designare da quest'ultima, senza alcun onere aggiunto per alcuna Parte, quale Responsabile del Trattamento a norma dell'art. 29 del Codice Privacy o dell'art. 28 del Regolamento UE, con apposito atto.

Art. 17 - Adempimenti ex D.lgs. 231/2001

17.1 Le Parti dichiarano di essere consapevoli che il D.lgs. 8 giugno 2001 n. 231 (di seguito il "Decreto") prevede la responsabilità diretta delle società in relazione alla commissione di una serie di reati realizzati da suoi dipendenti, collaboratori o rappresentanti legali, fornitori o partner commerciali, che si aggiunge alla responsabilità personale di colui che ha commesso l'illecito. Le Parti dichiarano di non essere soggette ad alcuna delle sanzioni previste dall'articolo 9 del Decreto.

17.2 ASST GP dichiara di essere consapevole che IFOM ha adottato un Modello di organizzazione, gestione e controllo (di seguito il "Modello") ai sensi del Decreto ed in base alle Linee Guida elaborate dalle associazioni di categoria maggiormente rappresentative, al fine di prevenire la commissione dei reati richiamati dal Decreto e l'applicazione delle relative sanzioni. I contenuti del Modello e del Codice Etico di IFOM sono disponibili sul sito istituzionale al link <https://www.ifom.eu/it/istituto-oncologia/documenti-istituzionali.php>

17.3 IFOM dichiara di essere consapevole che ASST GP ha adottato un Modello di organizzazione, gestione e controllo (di seguito il "Modello") ai sensi del Decreto ed in base alle Linee Guida elaborate dalle associazioni di categoria maggiormente rappresentative, al fine di prevenire la commissione dei reati richiamati dal Decreto e

l'applicazione delle relative sanzioni. I contenuti del Modello e del Codice Etico di ASST GP sono disponibili sul sito istituzionale al link www.asst-pini-cto.it

17.4 Le Parti si impegnano, in ogni caso, a non porre in essere alcun comportamento idoneo a configurare le ipotesi di reato di cui al Decreto - a prescindere dalla effettiva consumazione del reato o dalla punibilità dello stesso - nonché ad operare nel rispetto delle norme e dei principi del Decreto. Le Parti si impegnano altresì a conformarsi alle regole di cui al Modello e al Codice Etico, adottato dall'altra Parte, nello svolgimento di tutte le prestazioni oggetto del presente Convenzione e nei reciproci rapporti.

17.5 Le Parti espressamente convengono che l'inosservanza, anche parziale, la mancata adozione e/o l'inefficace attuazione delle suddette procedure interne/regole comportamentali costituisce grave inadempimento all'accordo, per effetto del quale alle Parti è, sin d'ora, riservata la facoltà - previo invio di lettera raccomandata A/R o comunicazione a mezzo PEC all'altra Parte - di: (i) sospendere l'esecuzione della Convenzione (anche ove ciò si apprenda da notizie di stampa); (ii) risolvere la Convenzione con effetto immediato ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 C.C..

Art. 18 - Modifiche ed Integrazioni

17.1 Eventuali modifiche alla Convenzione potranno essere effettuate soltanto per iscritto.

Art. 19 - Cessione

19.1 È vietata la cessione della Convenzione, ovvero di diritti o obblighi da esso originati, né in tutto né in parte, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Art. 20 - Registrazione

20.1 La Convenzione sarà registrata soltanto in caso d'uso con spese, imposte e tasse a carico della Parte richiedente.

Art. 21 Disposizioni Generali

21.1 La Convenzione costituisce manifestazione di integrale accordo tra le Parti e supera e sostituisce qualsiasi precedente accordo e/o intesa e/o comunicazione, sia verbale sia scritta, tra le stesse in relazione ai contenuti la Convenzione.

21.2 Le intestazioni degli articoli hanno soltanto finalità di riferimento e di facilitazione e non limiteranno o avranno altrimenti effetto sulle previsioni la Convenzione.

21.3 L'eventuale tolleranza di una Parte ai comportamenti dell'altra Parte posti in essere in violazione delle disposizioni contenute nella Convenzione non costituisce rinuncia ai diritti derivanti dalle disposizioni violate né al diritto di esigere l'esatto adempimento delle prestazioni dovute.

21.4. Qualora una clausola della Convenzione venisse dichiarata invalida, le Parti saranno sollevate dagli obblighi derivanti da tale clausola, ma soltanto per la parte di essa che sia stata dichiarata invalida. In tale ipotesi le Parti si impegnano a rinegoziare in buona fede una nuova clausola che abbia effetti giuridici ed economici quanto più possibile equivalenti a quelli della clausola dichiarata invalida, fatta salva l'applicazione automatica di norme imperative ai sensi dell'articolo 1419 cod. civ.

Art. 22 – Legge applicabile e Foro competente

22.1 La presente Convenzione è regolata dalla legge italiana. Per ogni controversia inerente la Convenzione (a titolo esemplificativo in relazione alla sua negoziazione, validità, efficacia, interpretazione, risoluzione, annullamento etc.) e quale che sia la responsabilità fatta valere (contrattuale, extracontrattuale o ex lege) le Parti eleggono quale Foro esclusivamente competente quello di Milano, con espressa rinuncia ad ogni altro Foro previsto dalla legge.

Art. 23 - Negoziazione

22.1 Le Parti convengono che il contenuto di ogni singolo articolo della Convenzione è stato interamente negoziato, pertanto non trovano applicazione gli artt. 1341 e 1342 del Codice Civile.

Elenco Allegati: ALLEGATO A – Progetto; ALLEGATO B: Spazi.

Letto, firmato e sottoscritto.

**IFOM Istituto FIRC di Oncologia
Molecolare**
Il Legale Rappresentante
Piero Giorgio Sierra

**ASST Centro Specialistico Ortopedico
Traumatologico Gaetano Pini**
Il Legale Rappresentante
Dott. Francesco Saverio Laurelli

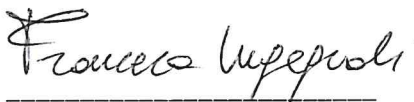
Milano, il

Milano, il

*Per presa visione ed accettazione
I Responsabili Scientifici*



Massimiliano Pagani



Francesca Anna Ingegnoli

Milano, il 23/04/2020

Milano, il 27/04/2020

Firmato digitalmente da

Piero Giorgio Sierra

CN = Sierra Piero Giorgio
O = IFOM Ist. FIRC di Onc.
Molecolare
C = IT

ALLEGATO A

PROGETTO

| | | |
|--|--|--|
|  <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Sanitaria e Sorveglianza e della Vigilanza sugli Etili</p> <p>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 esercizio finanziario anni 2018-2017</p> | | <p>Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.</p> |
| <p>Project Code: RF-2018-12365439</p> | | <p>Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna</p> |
| <p>Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...</p> | | <p>Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità</p> |
| <p>Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata</p> | | |

Overall Summary

Fibroblast-like synoviocytes (FLS) have a key role in mediating inflammation and joint destruction in Rheumatoid Arthritis (RA). FLS are considered a possible target of a new generation of anti-RA therapies, which would control disease without immune-suppressive side effects. FLS signal transduction pathways involve phosphorylation of proteins on tyrosine residues, which is the result of the balanced action of protein tyrosine kinases and phosphatases including the cytosolic enzyme SHP-2. Bottini's Lab showed that SHP-2 was significantly increased in RA. The focus on SHP-2 in FLS is a novel aspect of this project.

To better understand the role of SHP-2 in controlling FLS motility and invasiveness, we aim to carry out experiments in human RA FLS manipulated in order to modulate expression of SHP-2 or treated with chemical inhibitors of SHP-2. Then, we will generate mice that lack SHP-2 in FLS and subject them to a model of RA, in support of the idea that SHP-2 is a drug target for RA.

Hypothesis and Significance:

We propose to address original hypotheses by bridging the knowledge gap on the role of PTPs in the pathophysiology of FLS, and on the imprinted anomalies that contribute to the aggressiveness of RA FLS.

This project is significant for RA patients because it represents a step toward the validation of SHP-2 as a new target for RA therapy. SHP-2 is a relevant target as it is already validated for human cancer and a few companies have inhibitors in advanced stages of development.

Specific Aim 1:

From bed: To elucidate the ex-vivo function of SHP-2 in human RA FLS.

We will (1.1) recruit RA and OA patient, (1.2) process discarded synovial tissue from joint surgery, (1.3) assess the effect of SHP-2 on the FAK signaling pathway, adhesion and motility of RA FLS, (1.4) if FAK mediate the action of SHP-2 on FLS aggressiveness, and (1.5) whether the activity of SHP-2 is required for the modulation of FAK activity and FLS aggressiveness.

Specific Aim 2:

To bench: To demonstrate that the in vivo deletion of SHP-2 in FLS reduces the severity of arthritis in a mouse model of RA.

By deletion of SHP-2 activity in murine models of arthritis, we will (2.1) assess the relevance of SHP-2 as critical regulator of FLS physiology and aggressiveness in vivo and (2.2) validate SHP-2 as a possible therapeutic target in RA.

Specific Aim 3:

Back to bed: To study the associations between SHP-2 expression in human FLS and the clinical features of RA patients vs OA.

We will study (3.1) cross-sectionally the associations between SHP-2 protein levels and disease phenotype in RA vs OA, and (3.2) longitudinally the role of SHP-2 as predictor of disease outcome in RA from baseline to 6- and 12-month follow-up.

ALLEGATO B

SPAZI

Laboratorio del prof. Pagani Massimiliano con strumenti annessi e facilities IFOM necessarie per lo svolgimento del lavoro previsto dal progetto.

| Nome File | Esito Verifica | Verifica alla Data | Algoritmo Digest | Firmatario | Ente Certificatore | Cod. Fiscale | Organizzazione |
|---|--------------------------------------|--|------------------|--------------------|--|-----------------------|----------------|
| IFOM.pdf.p7m (Firme totali apposte: 1) | Certificato di CA non trovato |  verifica alla data? clicca qui... | SHA-256 | FRANCESCO LAURELLI | InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3 | TINIT-LRLFNC66B2F205Z | NON PRESENTE |

CONVENZIONE TRA LA REGIONE LOMBARDIA E L'AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE PINI-CTO, QUALE ENTE ATTUATORE DEL PROGETTO DI RICERCA MINISTERIALE FINALIZZATA (EX ART. 12 E 12 BIS D.LGS. 502/92 E S.M.I.) RF-2018-12365439 DENOMINATO “*TARGETING THE SHP-2 PHOSPHATASE IN HUMAN RHEUMATOID ARTHRITIS FIBROBLAST-LIKE SYNOVIOCYTES: AN INNOVATIVE THERAPEUTIC OPTION.*” CUP D44I19005010001.

PREMESSO che:

- gli artt. 12 e 12 bis del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i. riservano una quota pari all'1% del Fondo Sanitario Nazionale ai finanziamenti delle attività di ricerca in ambito sanitario e disciplinano lo svolgimento delle relative attività individuando i soggetti che possono concorrere alla realizzazione dei progetti di ricerca;
- la d.g.r. n. IX/2153 del 18.07.2014 “*Determinazioni in merito ai criteri e modalità per l'attuazione del programma nazionale di ricerca sanitaria (PNRS) attuato attraverso i bandi annuali di ricerca finalizzata/giovane ricercatore e in conto capitale (di concerto con l'Assessore Melazzini)*”, in particolare:
 - ha approvato i criteri e le modalità di selezione da parte di Regione Lombardia dei progetti di ricerca proposti come capofila dalle proprie strutture ospedaliere e sanitarie in risposta ai bandi ministeriali, in attuazione del Programma nazionale di ricerca sanitaria, nonché i criteri e le modalità per il rilascio dei pareri di competenza regionale per i progetti degli IRCCS;
 - ha demandato alla Direzione Generale Salute, ora DG Welfare, tutti gli adempimenti derivanti dal bando e dalla delibera stessa, tra i quali la sottoscrizione della convenzione tra Regione Lombardia e Ministero della Salute e tra Regione Lombardia e l'Ente attuatore, relativa alle modalità di attuazione dei progetti ammessi al finanziamento;
- il Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità -, in data 03/04/2018, ha pubblicato il “*Bando ricerca finalizzata 2018-esercizi finanziari 2016 e 2017*”, al quale la Direzione Generale Welfare ha aderito, presentando 44 progetti, esaminati da una Commissione di valutazione istituita con d.d.g. Welfare n. 16429 del 14.11.2019 e ritenuti idonei sotto il profilo della coerenza con il bando nazionale e con la programmazione regionale e dell'impatto sul sistema sanitario regionale, secondo i criteri di cui alla d.g.r. n. IX/2153/2014;
- con nota prot. n. 0001506-04/04/2019-DGRIC-MDS-P, il Ministero ha comunicato l'ammissione al finanziamento ministeriale del progetto **RF-2018-12365439** denominato “*Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option*”, assegnando Euro 418.888,89;
- il progetto è coordinato dall'Prof. ssa Francesca Anna Ingegnoli, (responsabile scientifico) convenzionata con l'ASST Pini-CTO;
- la convenzione tra Regione Lombardia, il Ministero della Salute è stata sottoscritta in data 28.10.2019 e registrata dall'Ufficio Centrale di Bilancio con visto n. 1038 del 21.11.2019;
- la Direzione Generale Welfare sottopone all'Azienda la presente convenzione per disciplinare i tempi e le modalità di realizzazione del progetto, nonché del monitoraggio tecnico-scientifico ed economico-amministrativo e del trasferimento delle risorse ministeriali, che siano coerenti e

conseguenti a quelli già definiti nella convenzione tra Regione e Ministero;

TRA

Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare, Codice Fiscale 80050050154, rappresentata dal Direttore Generale pro-tempore Dott. Luigi Cajazzo, domiciliato ai fini della carica presso la sede della Direzione, in P.za Città di Lombardia 1, 20124 Milano,

E

L'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Pini-CTO - Codice Fiscale 80064670153 rappresentata dal Direttore Generale pro-tempore Dott. Francesco Laurelli, domiciliato, ai fini della presente convenzione, presso la sede dell'Azienda stessa in P.za A. Ferrari 1-20122 Milano

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 - Premesse

Le premesse costituiscono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 - Oggetto della convenzione

La presente convenzione disciplina il rapporto di collaborazione tra Regione Lombardia-DG Welfare (di seguito Regione) e l'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Pini-CTO di Milano (di seguito Ente attuatore) per la realizzazione del progetto di ricerca, di durata triennale, **RF-2018-12365439 Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.**, finanziato dal Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità- (di seguito Ministero), secondo quanto stabilito dal piano esecutivo e dai suoi allegati, contenuto nella convenzione tra Regione e il Ministero, allegato parte integrante del presente accordo (allegato 1).

Art. 3 – Risorse

Il finanziamento ministeriale per la realizzazione del progetto, come definito nella convenzione tra Regione e Ministero, ammonta ad un importo complessivo pari a euro 418.888,89.

Art. 4 - Impegni delle parti

Le parti si impegnano, ciascuna per quanto di competenza, a realizzare il progetto di ricerca.

In particolare:

- all'Ente attuatore del progetto compete la gestione economica e amministrativa del progetto, l'utilizzazione delle risorse per la realizzazione delle attività previste secondo il piano economico approvato, il trasferimento delle quote di competenza alle eventuali unità operative coinvolte, la rendicontazione economica delle spese sostenute, l'invio ufficiale della documentazione di cui all'art. 6 e della richiesta di proroga, di rimodulazione economica, di variazione del piano esecutivo e di qualunque altra comunicazione inerente al progetto, conserva a norma di legge gli originali dei documenti comprovanti le spese sostenute e li rende disponibili per eventuali controlli disposti dal Ministero o da Regione sia durante la realizzazione del progetto che dopo il termine dello stesso;
- alla Regione, quale Destinatario Istituzionale dei fondi per la ricerca finalizzata del Ministero, compete il trasferimento del finanziamento ministeriale all'Ente attuatore, il monitoraggio delle attività nel rispetto del piano esecutivo ed economico e del cronoprogramma, la validazione e

l'invio al Ministero della documentazione di cui al punto 6, nonché di ogni altra comunicazione inerente al progetto di ricerca e la gestione dei rapporti con il Ministero della Salute.

Art. 5 – Responsabile scientifico

Il Responsabile scientifico del progetto esercita le seguenti funzioni:

- si impegna a svolgere l'attività di ricerca in via esclusiva presso l'Ente attuatore;
- dà avvio alle attività progettuali entro 30 giorni dalla comunicazione ministeriale di avvenuta registrazione della Convenzione tra Regione e il Ministero e ne dà comunicazione a Regione;
- presidia il regolare svolgimento dei lavori come da progetto esecutivo;
- assicura il coordinamento con le unità operative coinvolte nel progetto;
- propone a Regione eventuali modifiche del progetto esecutivo, con istanza oggettivamente motivata, ai sensi del successivo art. 10, che Regione inoltrerà al Ministero;
- garantisce che il finanziamento ministeriale venga speso nel rispetto dei tetti di budget stabiliti per le varie unità operative nel progetto originario o successivamente autorizzati dal Ministero, ai sensi del successivo art. 10;
- propone a Regione un'eventuale proroga del termine del progetto, nei tempi previsti dal successivo art. 9 con istanza oggettivamente motivata, che Regione inoltrerà al Ministero;
- predispone la relazioni scientifica intermedia e finale di cui al successivo art. 6;
- inoltra a Regione qualsiasi documentazione relativa al progetto tramite l'Ente attuatore.

Art. 6 - Termini di invio e contenuto delle relazioni intermedia e finale

1. L'Ente attuatore invierà a Regione la relazione scientifica intermedia relativa ai primi 18 mesi di attività sottoscritta dal Responsabile Scientifico, entro i 40 giorni successivi alla scadenza di tale termine.

La relazione intermedia dovrà contenere la descrizione delle attività svolte dalle singole Unità Operative e dovrà essere accompagnata da un documento di sintesi, che descriva nella globalità lo stato di avanzamento dei lavori di ricerca, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori.

2. L'Ente attuatore invierà a Regione, entro i 40 giorni successivi al termine naturale o prorogato del progetto, la relazione finale, sottoscritta digitalmente dal Responsabile Scientifico, unitamente a copia dei lavori pubblicati, e il resoconto economico complessivo e analitico delle spese sostenute, sottoscritte digitalmente dal Responsabile Scientifico e dal Legale Rappresentante dell'Ente attuatore.

La relazione finale dovrà dimostrare la coerenza dell'attività svolta con il progetto esecutivo approvato e gli obiettivi raggiunti e dovrà descrivere quanto posto in essere da eventuali Enti co-finanziatori.

L'Ente attuatore invierà a Regione, contestualmente alla relazione e al rendiconto economico finale, copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e comunicherà il repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

3. Regione ha la facoltà di chiedere al Responsabile Scientifico integrazioni e chiarimenti sia di propria iniziativa che su richiesta del Ministero e questi è tenuto a fornirli entro i 15 giorni successivi.
4. Per le relazioni e la rendicontazione di cui sopra, si dovranno, altresì, utilizzare i formati indicati dal Ministero della Salute, scaricabili dal WORKFLOW della RICERCA.

Art 7- Sospensione e decurtazione del finanziamento

Il Ministero ha la facoltà di sospendere il finanziamento e procedere al recupero delle somme erogate comprensive degli interessi legali maturati nei seguenti casi:

- dalla relazione intermedia si evince che sono ampiamente disattesi gli obiettivi intermedi di cui al piano esecutivo;
 - dalla relazione finale e dalle successive integrazioni fornite al Ministero si evince che sono stati disattesi gli obiettivi finali di cui al piano esecutivo;
 - mancato invio delle integrazioni richieste alla relazione finale;
 - mancato invio della relazione intermedia o mancato rispetto dei tempi;
 - mancato invio della documentazione finale oppure invio della stessa dopo i 180 giorni dalla conclusione del progetto;
 - modifiche al piano esecutivo o economico non preventivamente autorizzate dal Ministero.
1. Il Ministero ha la facoltà di rinviare l'erogazione della seconda rata di finanziamento alla valutazione positiva della relazione finale, quando dalla relazione intermedia si evinca che gli obiettivi intermedi non siano stati pienamente raggiunti o la ricerca sia stata condotta in modo difforme dal piano esecutivo.
 2. Il Ministero ha la facoltà, nell'ipotesi in cui la relazione intermedia o finale non consentano di esprimere un compiuto motivato parere favorevole, di sottoporre il dossier - per le valutazioni - al Comitato tecnico sanitario sez. c). In tal caso l'Ente attuatore s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal suddetto Comitato.
 3. Il Ministero ha la facoltà di applicare le seguenti decurtazioni alla rata di saldo, nell'ipotesi in cui la documentazione richiesta alla conclusione del progetto sia trasmessa in ritardo:
 - decurtazione del 10% in caso di invio in un periodo compreso tra il sessantunesimo ed il novantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto
 - decurtazione del 20% in caso di invio in un periodo compreso tra il novantunesimo ed il centottantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto
 4. Il Ministero ha la facoltà di applicare decurtazioni all'intero finanziamento o alla rata di saldo nelle ipotesi di cui al successivo art.12.
 5. Nell'ipotesi in cui il Ministero sospenda e proceda al recupero delle somme erogate nei confronti di Regione o rinvi l'erogazione della rata intermedia o decurti il finanziamento, Regione procederà nello stesso modo nei confronti dell'Ente attuatore.

Art. 8 - Durata della convenzione

La presente convenzione decorre dalla sua sottoscrizione e ha validità fino al termine del progetto di ricerca, previsto per il 23 dicembre 2022, salva concessione della proroga da parte del Ministero.

Art. 9 - Proroga del progetto

Il progetto può essere prorogato da parte del Ministero della Salute, per un periodo non superiore a 12 mesi, su istanza motivata firmata digitalmente del Responsabile Scientifico del progetto, che deve essere inviata a Regione dopo la presentazione della relazione intermedia e fino agli 11 mesi antecedenti il termine del progetto..

Art. 10 - Modifiche al Progetto di Ricerca

1. A partire dal 6° mese successivo all'avvio del progetto e fino agli 11 mesi antecedenti il termine del progetto, può essere chiesta a Regione la modifica del piano esecutivo ed economico, laddove riguardi una diversa ripartizione del finanziamento tra le varie unità operative con nota firmata digitalmente dal Responsabile Scientifico.
2. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata, deve essere indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati e non deve comportare un aumento del finanziamento ministeriale.
3. Le modifiche di cui al punto 1 saranno efficaci solo dopo l'approvazione del Ministero.

4. In caso di una eventuale necessità di una ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale modifica solo dopo 6 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale.
5. La modifica inerente la distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, non necessita di autorizzazione ministeriale, ma va preventivamente comunicata a Regione che deve verificare il rispetto delle percentuali previste dal bando.

Art. 11- Modalità di erogazione dei finanziamenti

1. Il finanziamento ministeriale necessario per lo svolgimento della ricerca viene trasferito da Regione all'Ente attuatore entro 60 giorni dal verificarsi delle seguenti condizioni:
 - la prima rata - pari a euro **209.444,45** - dopo la sottoscrizione della presente convenzione e la comunicazione di avvio attività;
 - la successiva rata - pari a euro **125.666,66** - allo scadere dei 18 mesi di attività, previa approvazione della relazione scientifica intermedia da parte del Ministero;
 - il saldo – pari a euro **83.777,78** - alla conclusione del progetto dopo l'approvazione da parte del Ministero della Salute della relazione conclusiva e del resoconto economico complessivo;
2. L'Ente attuatore provvederà a trasferire il finanziamento ministeriale alle Unità Operative coinvolte nell'attività progettuale, sulla base di accordi specifici.
3. Il finanziamento, in base all'attuale normativa, è fuori dal campo di applicazione IVA (così come indicato nelle risoluzioni del Ministero delle Finanze n. 550412 del 5.7.89 e n. 430091 dell'1.3.90).

Art. 12 – Prodotti, risultati e pubblicazioni

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, ferma restando la possibilità degli Enti del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa autorizzazione del Ministero e della Regione.
2. Il trasferimento a terzi di diritti anche parziali sulla ricerca o sui suoi risultati o su eventuali brevetti derivanti è subordinato all'autorizzazione del Ministero.
3. Il Ministero potrà dare direttamente diffusione pubblica, anche attraverso il proprio sito web, dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.
4. Qualsiasi documento o prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti il progetto, per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero, deve contenere l'indicazione che gli stessi sono stati ottenuti con il finanziamento del Ministero. La violazione di questa disposizione comporterà il non riconoscimento dei costi per le pubblicazioni.
5. Il Ministero provvede ad applicare decurtazioni del finanziamento nei seguenti casi:
 - decurtazione del 10% dell'intero finanziamento per mancato invio delle pubblicazioni al termine del progetto;
 - decurtazione del 5% dell'intero finanziamento nell'ipotesi di mancata menzione del finanziamento del Ministero della Salute e del codice di progetto nelle pubblicazioni;
 - decurtazione del 5% della rata a saldo nell'ipotesi in cui solo alcune pubblicazioni recano la menzione del finanziamento del Ministero della Salute.

Art. 13 - Beni e strumenti

I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del presente progetto, possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio, ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata del progetto.

E' fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero della Salute per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile e per il pagamento di quote parte stipendiali a favore del personale dipendente, ad eccezione dei contratti posti in essere per l'attuazione della ricerca, secondo la normativa vigente e nei limiti delle previsioni del Bando.

Art. 14 - Trattamento dati personali personali ai sensi del d.lgs 196/2003, del Regolamento UE 2016/679-GDPR e del D.Lgs 10 agosto 2018, n. 101

Le parti si impegnano a trattare i dati personali per le finalità amministrative connesse all'esecuzione della presente convenzione. in conformità al disposto del D. Lgs. n. 196/2003 ("Codice in materia di protezione dei dati

Titolare del trattamento dei dati è la Giunta Regionale nella persona del Legale Rappresentante.

Responsabile del trattamento per l'Ente attuatore è il Direttore Generale, il cui atto di nomina ai sensi della dgr n. XI/812 del 19.11.2018 costituisce l'allegato 2, parte integrante, della presente convenzione.

Art. 15 - Foro competente

Per ogni controversia che possa verificarsi in ordine all'adempimento della presente convenzione, le parti eleggono il Foro di Milano.

Art. 16 - Tracciabilità dei flussi finanziari e codice CUP

Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti la tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art. 3 Legge 13 agosto 2010 n. 136 e successive modifiche e integrazioni e di quelle sul Codice Unico di Progetto di cui alla Legge 16 gennaio 2003, n.3.

Art. 17 - Altre norme

La presente convenzione non è soggetta a registrazione se non in caso d'uso ai sensi della normativa vigente. Le eventuali spese di registrazione saranno a carico della parte richiedente.

L'imposta di bollo, se dovuta, ai sensi del D.P.R. 26.10.1972, n.642 e successive modificazioni, verrà assolta mediante pagamento con F24EP a seguito del perfezionamento della convenzione.


Art. 18 - Conformità atto

La presente convenzione viene sottoscritta con firma digitale, ai sensi dell'articolo 24 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82.

Letto, approvato e sottoscritto:

Per la Regione Lombardia – Direzione Generale Welfare:
Il Direttore Generale
Dott. Luigi Cajazzo

Per l'ASST Pini-CTO
Il Direttore Generale
Dott. Francesco Laurelli

| Nome File | Esito Verifica | Verifica alla Data | Algoritmo Digest | Firmatario | Cod. Fiscale | Organizzazione |
|---|-------------------------------|--|------------------|--------------------|------------------------|----------------|
| ingegnoli convenzione pini-cto.pdf.p7m (Firme totali apposte: 1) | Certificato di CA non trovato |  verifica alla data? clicca qui... | SHA-256 | FRANCESCO LAURELLI | TINIT-LRLFNC66B22F205Z | NON PRESENTE |


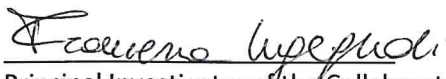
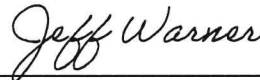
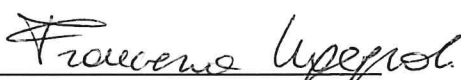
| UNFUNDED RESEARCH AGREEMENT | ACCORDO PER RICERCA NON-FINANZIATA |
|---|--|
| <p>This Agreement is made by and between the ASST Gaetano Pini -CTO, Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milan, ITALY ("Collaborator") with offices in Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milan, ITALY, represented by the General Manager Dr. Francesco Saverio Laurelli, and The Regents of the University of California, a California Corporation having its principal office at 1111 Franklin Street, 5th Floor, Oakland, CA 94607-5200, on behalf of the University of California, San Diego campus located at 9500 Gilman Drive, 0934 La Jolla, CA 92093-0934 ("University").</p> <p>WHEREAS, it is in the mutual interest of Collaborator and University that research be conducted on a project entitled Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option. ("Project");</p> <p>WHEREAS, neither party shall obligate funds or issue payments under this agreement;</p> <p>NOW, THEREFORE, the parties agree as follows:</p> <p>1. STATEMENT OF WORK- The Project shall be conducted in accordance with the Statement of Work attached hereto as Exhibit A and incorporated into this Agreement by this reference solely for the purpose of describing the scope of work to be performed under this Agreement.</p> <p>2. TERM – The term of this Agreement shall be three years from the date of last signature, unless sooner terminated as herein provided, or extended upon mutual agreement by the parties.</p> <p>4. PRINCIPAL INVESTIGATORS - The research is to be conducted by University under the direction of Nunzio Bottini ("UCSD PI") who will be responsible for the direction of the Project, in accordance with applicable University policies. The research is to be conducted by Collaborator under the direction of Francesca Ingegnoli ("Collaborator PI"), who will be responsible for the direction of the Project, in accordance with applicable local, state, and federal law.</p> | <p>Il presente Accordo è stipulato da e tra l'ASST Gaetano Pini –CTO ("Collaboratore") con sede in Piazza Cardinale Ferrari 1, 20122 Milano, ITALIA legamente rappresentata dal Direttore Generale Dott. Francesco Saverio Laurelli, e i Reggenti dell'Università della California, società californiana con sede a Franklin Street, 1111, 5 ° piano, Oakland, CA 94607-5200, per conto dell'Università della California, campus di San Diego situato a 9500 Gilman Drive, 0934 La Jolla, CA 92093-0934 ("Università").</p> <p>CONSIDERANDO che è nell'interesse reciproco del Collaboratore e dell'Università che la ricerca sia condotta su un progetto intitolato "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option" ("Progetto");</p> <p>CONSIDERANDO che nessuna delle parti impegna fondi o emette pagamenti ai sensi del presente accordo;</p> <p>TUTTO CIO' premesso, le parti concordano quanto segue:</p> <p>1. ALLEGATO TECNICO- Il Progetto sarà condotto in conformità con l'allegato tecnico unito al presente documento come Allegato A e parte integrante del presente Accordo riferito esclusivamente allo scopo di descrivere l'ambito di lavoro da eseguire ai sensi del presente Accordo.</p> <p>2. DURATA – La durata del presente Accordo è di tre anni a decorrere dalla data dell'ultima firma, salvo chiusura anticipata come previsto nel presente documento o proroga stabilita di comune accordo dalle parti.</p> <p>4. RICERCATORE PRINCIPALE - La ricerca deve essere condotta dall'Università sotto la direzione di Nunzio Bottini ("UCSD PI") che sarà responsabile della direzione del Progetto, in conformità con le politiche universitarie vigenti. La ricerca sarà condotta dal Collaboratore sotto la direzione di Francesca Ingegnoli ("Collaboratore PI"), che sarà responsabile della direzione del Progetto, in conformità con le leggi locali, statali e federali vigenti e le parti confermano di rispettare l'accordo "Privacy Shield" tra gli Stati Uniti e la Commissione</p> |

| | |
|---|---|
| <p>5. CONFIDENTIALITY - Subject to Paragraph 9 of this Agreement, it is the intent of the parties that neither party shall furnish any information considered confidential and/or proprietary by it and/or one or more third parties to the other party in connection with this Agreement.</p> <p>Should a party deem it necessary to disclose information considered confidential and/or proprietary by it to the other party, it will be clearly marked by disclosing party, in writing, as "Confidential Information". Except as required by law, receiving party will use reasonable efforts to avoid disclosure of such confidential information for a period of three (3) years from the date of disclosure. This obligation does not apply to information that was known to receiving party prior to receipt, that which was independently developed by the receiving party, or becomes known at any time to third parties through no fault of receiving party.</p> <p>6. RIGHTS IN DATA - Subject to Paragraph 5 of this Agreement, University shall have the right to copyright, publish, disclose, disseminate and use, in whole and in part, any data and information developed by University under the Project. Subject to Paragraphs 8 and 9 of this Agreement, Collaborator shall have the right use the technical reports, data and information delivered under the Project to Collaborator by University for internal educational and research purposes. Subject to Paragraphs 8 and 9 of this Agreement, University shall have the right use the technical reports, data and information delivered under the Project to University by Collaborator for internal educational and research purposes.</p> <p>7. USE OF NAME/PUBLICITY - It is agreed by each party that it will not under any circumstance use the name of the other party or its employees in any advertisement, press release or publicity with reference to this Agreement, without prior written approval of the other party.</p> <p>8. PUBLICATION - University shall have the right to publish the results of the work conducted by University under this Agreement to the extent</p> | <p>5. RISERVATEZZA - Fatto salvo il paragrafo 9 del presente Accordo, è intenzione delle parti che nessuna delle parti fornisca informazioni ritenute riservate e / o proprietarie delle stesse e/o una o più terze parti all'altra parte in relazione al presente Accordo.</p> <p>Qualora una parte ritenga necessario divulgare le informazioni ritenute confidenziali e / o proprietarie da quest'ultima all'altra parte, saranno chiaramente contrassegnate dalla parte divulgante, per iscritto, come "Informazioni riservate". Salvo quanto previsto dalla legge, la parte ricevente farà ogni ragionevole sforzo per evitare la divulgazione di tali informazioni riservate per un periodo di tre (3) anni dalla data di divulgazione. Questo obbligo non si applica alle informazioni che erano note alla parte ricevente prima della ricezione, a quelle che erano state sviluppate in modo indipendente dalla parte ricevente o che sono note in qualsiasi momento a terzi senza imputarlo alla parte ricevente.</p> <p>6. DIRITTI SUI DATI - Fatto salvo il paragrafo 5 del presente Accordo, l'Università ha il diritto di copyright, pubblicazione, divulgazione, diffusione e utilizzo, in tutto e in parte, di tutti i dati e informazioni sviluppati dall'Università nell'ambito del Progetto. Fatti salvi i paragrafi 8 e 9 del presente Accordo, il Collaboratore avrà il diritto di utilizzare le relazioni tecniche, i dati e le informazioni fornite nell'ambito del Progetto al Collaboratore dall'Università per scopi didattici e di ricerca interni. Fatti salvi i paragrafi 8 e 9 del presente Accordo, l'Università avrà il diritto di utilizzare le relazioni tecniche, i dati e le informazioni fornite nell'ambito del progetto dal Collaboratore all'Università per scopi didattici e di ricerca interni.</p> <p>7. UTILIZZO DEL NOME / PUBBLICITÀ – Le parti convengono che non utilizzeranno in nessun caso il nome dell'altra parte o dei suoi dipendenti in alcun annuncio, comunicato stampa o pubblicità che si riferisca al presente Accordo, senza previa approvazione scritta dell'altra parte.</p> <p>8. PUBBLICAZIONE - L'Università ha il diritto di pubblicare i risultati del lavoro svolto dall'Università ai sensi del presente Accordo nella misura in cui tali</p> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <p>such results do not contain Confidential Information of Collaborator, provided Collaborator has the opportunity to review and comment on any proposed manuscripts describing said work thirty (30) days prior to their submission for publication. University agrees to consider Collaborator's comments prior to publication. However, if such submission would cause the loss of significant foreign patent rights, University will, at its option, either delete the enabling portion of the proposed publication, or withhold publication for an additional sixty (60) days until U.S. patent filings are completed, but only to the extent that Collaborator agrees to reimburse University for costs associated with such patent applications and subsequent prosecutions.</p> | <p>risultati non contengano Informazioni riservate del Collaboratore, a condizione che il Collaboratore abbia l'opportunità di rivedere e commentare qualsiasi testo proposto che descriva il suddetto lavoro trenta (30) giorni prima della loro presentazione per la pubblicazione. L'università accetta di prendere in considerazione i commenti del Collaboratore prima della pubblicazione. Tuttavia, se tale presentazione comportasse la perdita di importanti diritti di brevetto estero, l'Università, a sua discrezione, eliminerà la parte abilitante della pubblicazione proposta, o tratterà la pubblicazione per altri sessanta (60) giorni fino al completamento della presentazione dei brevetti statunitensi, ma solo nella misura in cui il Collaboratore si impegna a rimborsare all'Università i costi associati a tali domande di brevetto e successive azioni penali.</p> |
| <p>9. PATENT RIGHTS - Title to inventions, developments or discoveries arising from research conducted under the Research Agreement shall be determined in accordance with United States Patent Law, Title 35 United States Code. Further, any research conducted by University employees funded under federal contracts or grants, shall be subject to the Bayh-Dole Act, 35 U.S.C § 200–212 and 37 CFR 401.</p> <p>a. Collaborator Inventions - All rights to inventions or discoveries made solely by Collaborator shall belong to Collaborator and shall be disposed of in accordance with Collaborator policy.</p> <p>b. University Inventions - All rights to inventions or discoveries made solely by University shall belong to the University and shall be disposed of in accordance with University policy.</p> <p>c. Joint Inventions - All rights to inventions or discoveries made jointly by University and Collaborator shall be jointly-owned.</p> | <p>9. DIRITTI DI BREVETTO - Il titolo di invenzioni, sviluppi o scoperte derivanti da ricerche condotte ai sensi dell'Accordo di ricerca è determinato in conformità alla legge sui brevetti degli Stati Uniti, titolo 35 del Codice degli Stati Uniti. Inoltre, qualsiasi ricerca condotta da dipendenti dell'Università finanziati con contratti o sovvenzioni federali, sarà soggetta alla Legge Bayh-Dole, 35 U.S.C § 200–212 e 37 CFR 401.</p> <p>a. Invenzioni del collaboratore - Tutti i diritti su invenzioni o scoperte fatte esclusivamente dal Collaboratore appartengono al Collaboratore e sono gestiti in conformità con la politica del Collaboratore.</p> <p>b. Invenzioni dell'Università - Tutti i diritti su invenzioni o scoperte fatte esclusivamente dall'Università appartengono all'Università e sono gestiti in conformità con la politica dell'Università.</p> <p>c. Invenzioni comuni - Tutti i diritti su invenzioni o scoperte fatte congiuntamente da Università e Collaboratore sono di proprietà congiunta.</p> |
| <p>10. INDEMNIFICATION - Collaborator agrees to defend, indemnify and hold University harmless from and against any and all liability, loss, expense, reasonable attorneys' fees, or claims for injury or damages arising out of the performance of this Agreement, but only in proportion to and to the extent such liability, loss, expense, attorneys' fees,</p> | <p>10. RISARCIMENTO - Il collaboratore si impegna a difendere, indennizzare e tenere indenne l'Università da e contro qualsiasi responsabilità, perdita, spese, spese legali ragionevoli o richieste di lesioni o danni derivanti dall'esecuzione del presente Accordo, ma solo in proporzione e nella misura in cui tali responsabilità, perdite, spese,</p> |

| | |
|---|--|
| <p>or claims for injury or damages are caused by or result from the negligent or intentional acts or omissions of Collaborator, its officers, agents or employees.</p> <p>University agrees to defend, indemnify and hold Collaborator harmless from any claim, liability, loss, expense, reasonable attorneys' fees, or claims for injury or damages arising out of the performance of this Agreement, but only in proportion to and to the extent such liability, loss, expense, attorneys' fees, or claims for injury or damages are caused by or result from the negligent or intentional acts or omissions of University, its officers, agents, or employees.</p> <p>11. SUPPLIES AND EQUIPMENT - In the event that University purchases supplies and equipment hereunder, title to such supplies and equipment shall vest in University.</p> <p>12. EXCHANGE OF MATERIALS – If material is exchanged pursuant to the Project, such material shall remain the property of the providing party, and shall be used solely for the purposes of the Project. Upon termination of this Agreement, the unused portions of such material will be returned to the providing party or will be disposed of as directed by the providing party in writing.</p> <p>ANY MATERIAL IS BEING SUPPLIED TO COLLABORATOR WITH NO WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. University makes no representation that the use of the Material will not infringe any patent or proprietary rights of third parties.</p> <p>No Export-Controlled material or information shall be exchanged between the parties without prior written notice, and the opportunity to obtain an Export License if required.</p> <p>13. EXCUSABLE DELAYS - In the event of a delay caused by inclement weather, fire, flood, strike or other labor dispute, act of God, act of governmental</p> | <p>spese legali o richieste di risarcimento per danni o lesioni siano causate o risultanti da atti negligenzi o intenzionali o omissioni del Collaboratore, dei suoi funzionari, agenti o dipendenti.</p> <p>L'Università accetta di difendere, indennizzare e tenere indenne il Collaboratore da qualsiasi pretesa, responsabilità, perdita, spesa, spese legali ragionevoli o richieste di lesioni o danni derivanti dall'esecuzione del presente Accordo, ma solo in proporzione e nella misura in cui la responsabilità, la perdita, le spese, le spese legali o le richieste di risarcimento per lesioni o danni sono causate o risultanti da atti negligenzi o intenzionali o omissioni dell'Università, dei suoi funzionari, agenti o dipendenti.</p> <p>11. FORNITURE E ATTREZZATURE - Nel caso in cui l'Università acquisti materiali e attrezzature qui di seguito, la titolarità di tali materiali e attrezzature sarà attribuito all'Università.</p> <p>12. SCAMBIO DI MATERIALI – se viene scambiato del materiale in conformità al piano progettuale, tale materiale rimarrà di proprietà della parte fornitrice e sarà utilizzato esclusivamente ai fini del Progetto. Al momento della risoluzione del presente Accordo, le parti non utilizzate di tale materiale verranno restituite alla parte fornitrice o saranno smaltite come indicato dalla parte fornitrice per iscritto.</p> <p>QUALSIASI MATERIALE VIENE FORNITO AL COLLABORATORE SENZA ALCUNA GARANZIA, ESPRESSA O IMPLICITA, COMPRESA QUALSIASI GARANZIA DI COMMERCIALIZZABILITÀ O IDONEITÀ PER UNO SCOPO PARTICOLARE. L'università non rilascia alcuna dichiarazione che l'uso del Materiale non violerà alcun brevetto o diritto di proprietà di terzi.</p> <p>Le parti non si scambiano alcun materiale o informazione soggetti al controllo sulle esportazioni senza preavviso scritto e senza l'ottenimento di una licenza di esportazione, se applicabile.</p> <p>13. RITARDI SCUSABILI - In caso di ritardo causato da condizioni meteorologiche avverse, incendi, inondazioni, scioperi o altre controversie di lavoro,</p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| <p>officials or agencies, or any other cause beyond the control of a party, said party shall be excused from performance hereunder for the period of time attributable to such delay, which may extend beyond the time lost due to one or more of the causes mentioned above. In the event of any such delay, this Agreement may be revised by changing term, Statement of Work, and other provisions, as appropriate, by mutual agreement of the parties.</p> | <p>causa fortuita, atti di funzionari o agenzie governative o qualsiasi altra causa al di fuori del controllo di una parte, detta parte sarà esonerato dall'esecuzione del presente documento per il periodo di tempo attribuibile a tale ritardo, che può estendersi oltre il tempo perso a causa di una o più delle cause sopra menzionate. In caso di tale ritardo, il presente Accordo può essere modificato variando la durata, l'allegato tecnico e altre disposizioni, a seconda dei casi, di comune accordo tra le parti.</p> |
| <p>14. NOTICE - Whenever any notice is to be given hereunder, it shall be in writing and sent to the following address:</p> <p>University: Jeff Warner Office of Contract and Grant Administration University of California, San Diego 9500 Gilman Drive #0934 La Jolla, CA 92093-0934</p> <p>Collaborator: Dr Valentino Lembo Medical Director</p> | <p>14. AVVISO - Ogni qualvolta un avviso deve essere dato di seguito, deve essere scritto e inviato al seguente indirizzo:</p> <p>Università: Jeff Warner Office of Contract and Grant Administration Università della California, San Diego 9500 Gilman Drive # 0934 La Jolla, CA 92093-0934</p> <p>Collaboratore: Dr Valentino Lembo Direttore Sanitario</p> |
| <p>15. TERMINATION - This Agreement may be terminated by either party at any time upon the giving of sixty (60) days prior written notice to the other party. Written notice shall be directed to the appropriate individual named in Article 13 ("NOTICE") of this Agreement. Upon the giving of notice of termination by Collaborator, as of the effective termination date the University shall exert its reasonable efforts to limit or terminate any outstanding commitments. Upon the giving of notice of termination by University, as of the effective termination date Collaborator shall have no additional liability for any obligations.</p> | <p>15. RISOLUZIONE - Il presente Accordo può essere risolto da entrambe le parti in qualsiasi momento previo preavviso scritto di sessanta (60) giorni all'altra parte. La comunicazione scritta deve essere indirizzata alla persona appropriata di cui all'articolo 13 ("AVVISO") del presente Accordo. Al momento della comunicazione della disdetta da parte del Collaboratore, a partire dalla data di cessazione effettiva, l'Università dovrà compiere i suoi ragionevoli sforzi per limitare o risolvere eventuali impegni in sospeso. Al momento della comunicazione della disdetta da parte dell'Università, a partire dalla data di cessazione effettiva, il Collaboratore non avrà alcuna responsabilità aggiuntiva per eventuali obblighi.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>In the event of any conflict between the English language version of this Agreement and Italian language version of this Agreement, the English language version shall control.</p> <p>IN WITNESS WHEREOF, the parties have executed this Collaborative Research Agreement effective upon the date of last signature below.</p> <p>UNIVERSITY:</p> <p>THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, on Behalf of UC San Diego</p> <p></p> <hr/> <p>Name: Jeff Warner Title: Director Date: 4.6.2020</p> <p>COLLABORATOR:</p> <p></p> <hr/> <p>Dott. Francesco Saverio Laurelli General Manager ASST Pini-CTO Date:</p> <p>Principal Investigator of the Collaborator Dott.ssa Francesca Ingegnoli Date:</p> <p>ATTACHMENT A</p> <p>Statement of Work</p> <p>The work proposed is a collaboration focused on the potential role of the phosphatase SHP-2 in rheumatoid synoviocyte lines.</p> <p>Dr. Ingegnoli will generate 60 synoviocyte lines</p> | <p>In caso di conflitto tra la versione in lingua inglese del presente Accordo e la versione in lingua italiana del presente Accordo, varrà la versione in lingua inglese.</p> <p>IN FEDE, le parti hanno sottoscritto il presente Accordo di ricerca collaborativa in vigore alla data dell'ultima firma di seguito.</p> <p>UNIVERSITÀ:</p> <p>I REGGENTI DELL'UNIVERSITÀ DELLA CALIFORNIA, per conto di UC San Diego</p> <p></p> <hr/> <p>Nome: Jeff Warner Titolo: Director Data: 4.6.2020</p> <p>COLLABORATORE:</p> <p></p> <hr/> <p>Dott. Francesco Saverio Laurelli Direttore Generale ASST Pini-CTO Data:</p> <p>Responsabile Scientifico del Collaboratore Dott.ssa Francesca Ingegnoli Data:</p> <p>ALLEGATO A</p> <p>Dichiarazione di lavoro</p> <p>Il lavoro proposto è una collaborazione focalizzata sul potenziale ruolo della fosfatasi SHP-2 nelle linee dei sinoviociti reumatoidi.</p> <p>Il Dr. Ingegnoli genererà 60 linee di sinoviociti da</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| <p>from patients with rheumatoid arthritis (RA) and 60 synoviocyte lines from patients with osteoarthritis (OA). These lines will be generated at ASST Gaetano Pini utilizing discarded orthopedic surgical specimens then transferred as frozen specimens to the Bottini laboratory at UC San Diego. At UC San Diego the lines will be subjected to studies utilizing a SHP-2 inhibitor and to other studies that are not covered by this collaboration agreement. Dr. Ingegnoli will be offered co-authorship on manuscripts generated utilizing data obtained from the lines that are object of this collaboration.</p> <p>The collection of synovial specimens at ASST Gaetano Pini for the studies in Dr. Bottini's laboratory has been approved by the Ethics Committee Milano Area B. A protocol to cover all the work that will be performed on synovial specimens and cell lines transferred from the Pini Institute to Dr. Bottini laboratory has also been submitted to the UC San Diego IRB (protocol #171287) and the work has been approved and deemed as non-human subject research.</p> <p>As part of this collaboration, Dr. Bottini will also share with Dr. Ingegnoli unpublished data about the effect of SHP-2 inhibition on mouse arthritis severity.</p> <p>ATTACHMENT B</p> <p>Background Intellectual Property N/A</p> | <p>pazienti con artrite reumatoide (RA) e 60 linee di sinoviociti da pazienti con osteoartrite (OA). Queste linee saranno generate all'ASST Gaetano Pini utilizzando campioni chirurgici ortopedici di scarto, quindi trasferiti come campioni congelati nel laboratorio Bottini dell'UC San Diego. Alla UC San Diego le linee saranno sottoposte a studi che utilizzano un inibitore SHP-2 e ad altri studi che non sono coperti da questo accordo di collaborazione. Al Dr. Ingegnoli sarà co-autore dei manoscritti generati utilizzando i dati ottenuti dalle linee oggetto di questa collaborazione.</p> <p>La raccolta di campioni sinoviali presso l'ASST Gaetano Pini per gli studi nel laboratorio del Dott. Bottini è stata approvata dal Comitato Etico Milano Area B. Un protocollo per coprire tutto il lavoro che verrà eseguito su campioni sinoviali e linee cellulari trasferite dall'Istituto Pini al laboratorio Dr. Bottini è stato anche presentato all'IRB di San Diego IRB (protocollo n. 171287) e il lavoro è stato approvato e ritenuto come ricerca tematica non umana.</p> <p>Nell'ambito di questa collaborazione, il Dr. Bottini condividerà anche con il Dr. Ingegnoli dati non pubblicati sull'effetto dell'inibizione dell'SHP-2 sulla gravità dell'artrite del topo.</p> <p>ALLEGATO B</p> <p>Proprietà intellettuale pregressa N / A</p> |
|---|---|

| Nome File | Esito Verifica | Verifica alla Data | Algoritmo Digest | Firmatario | Ente Certificatore | Cod. Fiscale | Organizzazione |
|--|-------------------------------|--|------------------|--------------------|--|------------------------|----------------|
| Unfundeed.pdf;p7m (Firme totali apposte: 1) | Certificato di CA non trovato |  verifica alla data? clicca qui... | SHA-256 | FRANCESCO LAURELLI | InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3 | TINIT-LRLFNC66B22F205Z | NON PRESENTE |

**HUMAN TISSUE BIOLOGICAL MATERIALS
TRANSFER AGREEMENT**

This Material Transfer Agreement ("MTA") is effective beginning on the date of the latter of the two authorized signatures of the parties. The parties of this MTA are: Dr. Francesca Ingegnoli, ("Collaborator") located at ASST Gaetano Pini -CTO, Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milan, ITALY and **The Regents of the University of California; University of California, San Diego**, ("UCSD" or "Recipient") located at 9500 Gilman Drive, Mail Code 0934, La Jolla, CA 92093-0934.

1. This **MTA** applies to the transfer of biological samples of synovial blocks and synoviocyte cell lines ("**Original Material**") as described in Exhibit A) and to any progeny. Unmodified Derivatives, Original Material contained or incorporated in Modifications, and/or stem and progenitor cells (collectively, the "**Material**") and Information as described in Exhibit A. UCSD shall use the Material exclusively for the internal research purpose (and not for commercial purposes or other research purposes) as described in **Exhibit A** ("**Research Project**").

Unmodified Derivative shall mean substances created by the UCSD which constitute and unmodified functional subunit or product expressed by the Original Material. Some examples include: subclones of unmodified cell lines, purified or fractionated subsets of the Original Material, proteins expressed by cells and/or DNA/RNA supplied by the Collaborator, or monoclonal antibodies secreted by a hybridoma cell line

Modifications shall mean substances created by UCSD which contain or incorporate the Material.

Derived Product shall mean any substance created through the use of the Original Material which could not have been created without the use of the Original Material, including stem cells.

Should the UCSD wish to use the Material, Information, Modifications or Derived Product for other purposes than the Research Project, Recipient shall first obtain written approval from collaborator before UCSD uses the Material, including

**ACCORDO DI TRASFERIMENTO DI
MATERIALI BIOLOGICI DI TESSUTO
UMANO**

Il presente Contratto di trasferimento di materiale ("MTA") è effettivo a partire dalla data di firma autorizzata di entrambe le parti. Le parti di questo MTA sono: la Dott.ssa Francesca Ingegnoli, ("**Collaboratore**") con sede presso ASST Gaetano Pini -CTO, Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milano, ITALIA e i **Rettori dell'Università della California; Università della California, San Diego**, ("UCSD" o Destinatari) situata a 9500 Gilman Drive, Codice postale 0934, La Jolla, CA 92093-0934.

1. Il presente **MTA** si applica al trasferimento di campioni biologici di blocchi sinoviali e linee cellulari di sinoviociti ("**Materiale originale**") come descritto nell'Allegato A) e a qualsiasi progenie, Derivati non modificati, Materiale originale contenuto o incorporato in Modifiche, e / o cellule staminali e progenitrici (collettivamente, il "**Materiale**") e le Informazioni come descritto nell'Allegato A. Il UCSD dovrà utilizzare il Materiale esclusivamente per scopi di ricerca interna (e non per scopi commerciali o altri scopi di ricerca) come descritto nell'Allegato A ("**Progetto di Ricerca**").

Il **derivato non modificato** indica le sostanze create da UCSD e la subunità funzionale non modificata o prodotto espresso dal Materiale originale. Alcuni esempi includono: sottoclone di linee cellulari non modificate, subsets purificati o frazionati del Materiale originale, proteine espresse da cellule e / o DNA / RNA fornite dal collaboratore o anticorpi monoclonali secreti da una linea cellulare di ibridoma.

Per **modifiche** si intendono le sostanze create dal Destinatario che contengono o incorporano il Materiale.

Per **prodotti derivati** si intendono qualsiasi sostanza creata attraverso l'uso del Materiale originale che non avrebbe potuto essere creata

| | |
|---|---|
| <p>Modifications. Information or Derived Product(s) for purposes or research studies other than those specified in the Research Project.</p> <p>The UCSD shall have the right, without restriction, to distribute substances created by the UCSD through the use of the Original Material only if those substances are not Progeny, Unmodified Derivatives, Derived Products or Modifications. Under a separate implementing letter to this Agreement (or an agreement at least as protective of UCSD's rights), the UCSD may distribute Modifications and Derived Products to non-profit organizations for research and teaching purposes only.</p> <p>2. Collaborator will use reasonable efforts to ensure that all individuals from whom Material is obtained have agreed that the Material provided to UCSD hereunder may be used for the Research Project.</p> <p>3. UCSD acknowledges and accepts that, except for conditions noted in Paragraph 2 above, THIS MATERIAL IS BEING SUPPLIED TO RECIPIENT WITH NO WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. Collaborator makes no representation that the use of the Material will not infringe on any patent or proprietary rights of third parties.</p> <p>4. UCSD acknowledges and accepts that THIS MATERIAL IS EXPERIMENTAL IN NATURE, MAY HAVE UNKNOWN CHARACTERISTICS, MAY CARRY INFECTIOUS AGENTS OR MAY BE OTHERWISE HAZARDOUS. RECIPIENT AGREES TO USE CAUTION AND PRUDENCE IN THE HANDLING, STORAGE, TRANSPORTATION, CONTAINMENT AND USE OF THE MATERIAL AND ALL DERIVATIVES THEREOF.</p> <p>5. Recipient agrees to defend, indemnify, and hold harmless UCSD from any and all of Recipient's liability, loss, expense, reasonable attorney's fees, or claims for injury or damages arising from Recipient's use, directly or indirectly, of the Material, or any material made by Recipient that includes or is derived from Material.</p> | <p>senza l'uso del Materiale originale, comprese le cellule staminali.</p> <p>Se UCSD desidera utilizzare il Materiale, le Informazioni, le Modifiche o il Prodotto derivato per scopi diversi dal Progetto di ricerca, il Destinatario dovrà ottenere l'approvazione scritta dal Collaboratore prima che il UCSD utilizzi il Materiale, incluse Modifiche, Informazioni o Prodotti derivati per scopi o studi di ricerca diversi da quelli specificati nel progetto di ricerca.</p> <p>La UCSD avrà il diritto, senza alcuna limitazione, di distribuire sostanze create dal Destinatario attraverso l'uso del Materiale originale solo se tali sostanze non sono Progenie, Derivati non modificati, Prodotti derivati o Modifiche. Ai sensi di una lettera separata implementante il presente Accordo (o di un accordo almeno a tutela dei diritti di UCSD), il Destinatario può distribuire Modifiche e Prodotti derivati a organizzazioni senza scopo di lucro esclusivamente a scopo di ricerca e insegnamento.</p> <p>2. Il Collaboratore farà ogni ragionevole sforzo per garantire che tutti gli individui da cui sia ottenuto il Materiale abbiano dato il consenso che il Materiale fornito a UCSD possa essere utilizzato in seguito per Progetto di ricerca.</p> <p>3. La UCSD riconosce e accetta che, ad eccezione delle condizioni indicate al precedente paragrafo 2, QUESTO MATERIALE È FORNITO AL DESTINATARIO SENZA ALCUNA GARANZIA, ESPRESSA O IMPLICITA, COMPRESE QUALSIASI GARANZIE DI COMMERCIALIZZABILITÀ O IDONEITÀ PER UNO SCOPO PARTICOLARE. Il Collaboratore non garantisce che l'uso del Materiale non violerà alcun brevetto o diritto di proprietà di terzi.</p> <p>4. Il destinatario riconosce e accetta che QUESTO MATERIALE È DI NATURA SPERIMENTALE, PUO' AVERE</p> |
|---|---|

| | |
|--|---|
| <p>6. UCSD acknowledges and agrees that Paragraphs 4 and 5 above are not intended to and shall not extend to any risk, injury, or damages arising out of or resulting from the negligence or willful misconduct of UCSD, including extracting and/or delivering the Material.</p> <p>7. Recipient shall not use the Material nor any products or derivatives generated from the Material, nor any cells or substances in contact with the Material in or infused into humans. Recipient shall use the Material and Information in compliance with all applicable federal, state and local laws and regulations. Recipient shall not transfer the Material or Information to any facility not under the control of the Recipient, nor transfer the Material or Information to any person who is not under the immediate and direct supervision of the Recipient without written approval from Collaborator. Recipient shall not reverse engineer the Material including any defining characteristics, key components or distinctive phenotype thereof. Any transfer of the Information, Material or Modifications to a facility or person under the control and/or direct supervision of the Recipient shall comply with the terms of this MTA.</p> <p>8. Collaborator ensures that the Information, Original Material and/or Material provided pursuant to this Agreement was collected or will be collected in accordance with the standard patient informed consent procedures of Collaborator in effect at the time of collection and subject to approval or an exemption determination by UCSD's Institutional Review Board ("IRB") or equivalent. The Material provided to Recipient will NOT be accompanied by personally identifiable patient information and for Original Material subject to U.S. Laws, will not be accompanied by "Protected Health Information" ("PHI") as defined in 45 CFR 164.501 or personally identifiable information as described in 5 USC Section 22. However, if de-identified information ("Information") is provided that nevertheless could be used to identify an individual at a later time, a Recipient hereby agrees to treat Information as PHI or personally identifiable information, as applicable. If Information is provided, it will be described in Exhibit A herein. In any circumstances, the Recipient agrees to use the Information only for the research purpose as set forth in Exhibit A and to the extent necessary for that specific research, and will not contact or make any effort to identify human subjects from whom the Material was obtained without specific written approval from Collaborator.</p> | <p>CARATTERISTICHE SCONOSCIUTE, PUO' ESSERE PORTATORE DI AGENTI INFETTIVI O POTREBBE ESSERE ALTRESI' PERICOLOSO. IL DESTINATARIO CONCORDA DI AVERE PRUDENZA NELLA MANIPOLAZIONE, IMMAGAZZINAMENTO, TRASPORTO, CONTENIMENTO E UTILIZZO DEL MATERIALE E DI TUTTI I DERIVATI.</p> <p>5. Il Destinatario si impegna a difendere, indennizzare e tenere indenne UCSD da qualsiasi responsabilità, perdita, spesa, ragionevoli spese legali o richieste di risarcimento per danni o danni derivanti dall'uso del Destinatario, direttamente o indirettamente, del Materiale o di qualsiasi materiale ricavato dal Destinatario che include è derivato dal Materiale.</p> <p>6. UCSD riconosce e accetta che i precedenti paragrafi 4 e 5 non sono destinati e non si estendono a qualsiasi rischio, lesione o danno derivante da o provocato da negligenza o dolo intenzionale di UCSD, incluso l'estrazione e / o la consegna del Materiale .</p> <p>7. Il Destinatario non deve utilizzare il Materiale né prodotti o derivati generati dal Materiale, né cellule o sostanze a contatto con il Materiale, all'interno o infuse nell'uomo. Il Destinatario dovrà utilizzare il Materiale e le Informazioni in conformità con tutte le leggi e le normative federali, statali e locali applicabili. Il Destinatario non deve trasferire il Materiale o le Informazioni a qualsiasi struttura non sotto il controllo del Destinatario, né trasferire il Materiale o le Informazioni a qualsiasi persona che non sia sotto la supervisione immediata e diretta del Destinatario senza l'approvazione scritta di UCSD. Il Destinatario non deve sottoporre a reverse engineer (ingegneria inversa) il Materiale, comprese caratteristiche definenti, i componenti chiave o il suo fenotipo distintivo. Qualsiasi trasferimento di Informazioni, Materiale o Modifiche a una struttura o persona sotto il controllo e / o la supervisione diretta del Destinatario deve essere conforme ai termini del presente MTA.</p> |
|--|---|

The ASST Gaetano Pini - CTO is the data controller of the personal data subject/ patients, as regards its area of competence.

ASST Gaetano Pini - CTO undertakes to make the data and information coded (which do not allow the data subjects to be identified or made identifiable) and communicate them to UCSD.

UCSD will not be afforded any access to the original subject identifiers (e.g. medical services, medical records, etc.), as specified with communication dated 30 May 2018 sent to Prof. Bottini by ASST Gaetano Pini - CTO

9. If the Research Project results in an invention or discovery using the Material or Information ("Project Invention"), whether patentable or not, Recipient will promptly disclose such Project Invention to Collaborator in writing and specify Collaborator's role as the supplier of the Material, as well as the role, if any, of any Collaborator employee in creating the Project Invention. Collaborator will hold such written disclosure in confidence. Inventorship to any Project Invention developed under this MTA shall be determined in accordance with applicable patent law and based on the contribution to the conception of the Project Invention. Ownership shall follow inventorship

10. In consideration of Collaborator providing the Material, Recipient hereby grants to Collaborator a fully-paid up, non-exclusive, royalty free license to use any Project Invention, including any substances created by the Recipient through the use of the Material in which Collaborator has no ownership, or to any Modification or Derived Product for non-profit, research and academic purposes. In the event that Recipient wishes to commercialize any Project Invention, Derived Product or

8. Il Collaboratore garantisce che le Informazioni, il Materiale originale e / o il Materiale forniti ai sensi del presente Accordo siano stati raccolti o saranno raccolti in conformità con le procedure standard di consenso informato del paziente di UCSD in vigore al momento della raccolta e soggette all'approvazione o alla determinazione di esenzione da parte del Comitato di revisione istituzionale della UCSD ("IRB") o equivalente. Il Materiale fornito al Destinatario NON sarà accompagnato da informazioni personali identificabili per il paziente e per il Materiale originale soggetto alle leggi statunitensi, non sarà accompagnato da "Informazioni sanitarie protette" ("PHI") come definito in 45 CFR 164.501 o informazioni identificabili personalmente come descritto in 5 USC Sezione 22. Tuttavia, se vengono fornite informazioni non identificate ("Informazioni") che potrebbero tuttavia essere utilizzate per identificare un individuo in un secondo momento, un Destinatario accetta di trattare le Informazioni come PHI o informazioni di identificazione personale, a seconda dei casi. Se vengono fornite informazioni, saranno descritte nell'Allegato A del presente documento. In ogni caso, il Destinatario accetta di utilizzare le Informazioni solo a scopo di ricerca come indicato nell'Allegato A e nella misura necessaria per quella specifica ricerca, e non contatterà né farà alcuno sforzo per identificare soggetti umani da cui il Materiale è stato ottenuto senza specifica approvazione scritta di UCSD.

L'ASST Gaetano Pini - CTO è da qualificarsi quale titolare del trattamento dei dati personali degli interessati/pazienti, per quanto attiene il suo ambito di competenza.

L'ASST Gaetano Pini - CTO si impegna a rendere i dati e le informazioni (che non consentano di identificare o rendere identificabili gli interessati) e comunicarli a UCSD.

UCSD si impegna, come precisato con comunicazione data 30 maggio 2018 fatta pervenire dal Prof. Bottini Nunzio, a non svolgere alcun tipo di attività di monitoraggio/controllo sulle attività cliniche

| | |
|--|--|
| <p>Modification, the parties will negotiate a commercial license to Collaborator's ownership interest in the Material incorporated in the Project Invention or Modification, or Collaborator's rights in Derived Products thereof.</p> <p>11. Recipient agrees to keep records of the use of the Material including records of creation of Modifications.</p> <p>12. Upon expiration or termination of this MTA, Recipient will discontinue its use of the Material and will, upon direction of Collaborator, return or destroy any remaining Material, according to all applicable federal, state and local regulations. The Recipient, at its discretion, will also either destroy any Modifications or remain bound by the terms of the MTA as they apply to Modifications.</p> <p>13. This MTA shall be effective as of the last date signed by the parties below and shall terminate two (2) years thereafter. This MTA may be earlier terminated at any time by either party upon ten (10) days written notice.</p> <p>14. Recipient shall be responsible for costs associated with shipping and handling.</p> <p>15. In the event of any conflict between the English language version of this Agreement and Italian language version of this Agreement, the English language version shall control.</p> <p>RECIPIENT</p> <p>BY: _____ (Authorized Representative)</p> <p>NAME: <u>Dott. Francesco Laurelli</u></p> <p>TITLE: <u>Direttore Generale ASST Gaetano Pini-CTO</u></p> <p>DATE: _____</p> | <p><i>e/o amministrative (es. prestazioni specialistiche, cartelle cliniche, ecc.) svolte dall' ASST Gaetano Pini - CTO</i></p> <p>9. Se il Progetto di ricerca si traduce in un'invenzione o scoperta utilizzando il Materiale o le Informazioni ("Invenzione del Progetto"), sia brevettabile o meno, il Destinatario comunicherà tempestivamente tale Invenzione del Progetto a UCSD per iscritto e specificherà il ruolo di UCSD come fornitore del Materiale, nonché l'eventuale ruolo di qualsiasi dipendente UCSD nella creazione del dell'Invenzione del Progetto. UCSD terrà tale divulgazione scritta in maniera confidenziale. L'inventore di qualsiasi Invenzione di Progetto sviluppata ai sensi del presente MTA dovrà essere determinato in conformità alla legge sui brevetti applicabili e basata sul contributo alla creazione dell'invenzione di progetto. La proprietà dell'invenzione seguirà l'inventore.</p> <p>10. In considerazione del fatto che il Collaboratore fornisce il Materiale, il Destinatario con la presente concede al Collaboratore una licenza completamente libera, non esclusiva, esente da royalty per l'utilizzo di qualsiasi invenzione di progetto, comprese le sostanze create dal destinatario attraverso l'uso del materiale in cui Collaboratore non ha alcuna proprietà o qualsiasi modifica o prodotto derivato per scopi accademici, di ricerca e senza scopo di lucro. Nel caso in cui il Destinatario desideri commercializzare qualsiasi Invenzione di progetto, Prodotto derivato o Modifica, le parti negozieranno una licenza commerciale alla partecipazione di proprietà di Collaboratore nel Materiale incorporato nell'Invenzione o modifica del Progetto, o i diritti di Collaboratore nei suoi Prodotti derivati.</p> <p>11. Il Destinatario si impegna a tenere registri sull'uso del Materiale, compresi i registri relativi alla creazione di Modifiche.</p> <p>12. Alla scadenza o risoluzione del presente MTA, il Destinatario interromperà l'uso del</p> |
|--|--|

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF CALIFORNIA; UNIVERSITY OF
CALIFORNIA, SAN DIEGO

BY: Jeff Warner

(Authorized Representative)

NAME: Jeff Warner

TITLE: Director

DATE: 4.3.2020

PLEASE FILL OUT EXHIBIT "A" ON NEXT PAGE

Read and Acknowledged. Recipient Principal Investigator

Name: D.ssa Francesca Ingegnoli

Signature: Francesca Ingegnoli

Date: 27/06/2020

Read and Acknowledged, UCSD Principal Investigator

Name: Nunzio Digitally signed
by Nunzio

Signature: Bottini Bottini

Date: 2020.04.03
17:23:55 -07'00'

Materiale e, su indicazione del Collaboratore, restituirà o distruggerà eventuale rimanente Materiale, secondo tutte le normative federali, statali e locali applicabili. Il Destinatario, a sua discrezione, distruggerà anche eventuali Modifiche o rimarrà vincolato dai termini dell'MTA che si applicano alle Modifiche.

13. Il presente MTA entrerà in vigore a partire dall'ultima data firmata dalle parti sotto riportate e terminerà dopo due (2) anni. Il presente MTA può essere risolto in anticipo in qualsiasi momento da entrambe le parti con un preavviso scritto di dieci (10) giorni.

14. Il destinatario è responsabile dei costi associati alla spedizione e alla gestione.

15. In caso di conflitto tra la versione in lingua inglese del presente Accordo e la versione in lingua italiana del presente Accordo, varrà la versione in lingua inglese.

DESTINATARIO

DA: _____
(Rappresentante autorizzato)

NOME: Dott. Francesco Laurelli

TITOLO: Direttore Generale ASST Gaetano Pini-CTO

DATA: _____

I RETTORI DELL'UNIVERSITÀ DELLA
CALIFORNIA; UNIVERSITÀ DELLA
CALIFORNIA, SAN DIEGO

DA: Jeff Warner

(Rappresentante autorizzato)

NOME: Jeff Warner

TITOLO: Director

DATA: 4.3.2020

**PER FAVORE COMPILARE
L'ALLEGATO "A" NELLA PAGINA
SUCCESSIVA**

Allegato A

Letto e preso atto, Ricercatore principale
destinatario:

Nome: D.ssa Francesca Ingegnoli

Firma: Francesca Ingegnoli

Data: 27/04/2020

Letto e preso atto, investigatore principale
UCSD

Nome: **Nunzio** Digitally signed
by Nunzio

Firma: **Bottini** Bottini
Date: 2020.04.03

Data: 17:24:31 -07'00'

Exhibit A

Original Material: Synovial blocks and synovial cell lines

Information: Collection of synovium specimens (discarded material from orthopedic surgeries performed on patients with various rheumatologic conditions) and shipment of synovial blocks and synovial cell lines produced from such specimens for genomic analysis and other experimental assays at UCSD.

Recipient hereby acknowledges the act of invention by UCSD in identifying and selecting the Original Material and its utility.

Amount of Original Material to Be Provided:

Up to 200 synovial blocks and up to 200 synovial cell lines

Research Project: Genomic studies of synovial tissues and cells from patients with inflammatory and degenerative arthropathies

Aims:

Aim 1. Laser capture microscopy (LCM)-based genomic investigations of synovium utilizing synovial blocks from patients with various rheumatic diseases.

Aim 2. Functional assays in synoviocyte cell lines by knockdown and other manipulations of phosphatase and non-phosphatase genes.

Research Plan:

In Aim 1 the synovial blocks obtained from patients with various inflammatory and degenerative arthropathies will be subjected to LCM analysis followed by various genomic analyses including RNAseq and ATACseq followed by data analysis.

In Aim 2 we will focus on the function of selected genes in synoviocyte lines from patients with various inflammatory and degenerative arthropathies and perform a series of assays by knockdown or overexpression or other genetic or pharmacologic/other manipulations of such genes and assess the behavior of synoviocytes in vitro and in vivo after implantation in mice. The assays will include assessment of motility, invasion, response to various stimulation, cartilage attachment and other phenotypes. For genes that will look as particularly promising ad drug targets, we might attempt to further validate them in animal models carrying either genetic deletion and/or treated with pharmacologic modulators of the specific targets if such modulators are or become available. An important subset of genes that we intend to focus on encodes enzymes called tyrosine phosphatases -including the phosphatase SHP-2.

| Nome File | Esito Verifica | Verifica alla Data | Algoritmo Digest | Firmatario | Ente Certificatore | Cod. Fiscale | Organizzazione |
|--|-------------------------------|--|------------------|--------------------|--|------------------------|----------------|
| MTA.pdf.p7m (Firme totali apposte: 1) | Certificato di CA non trovato |  verifica alla data? clicca qui... | SHA-256 | FRANCESCO LAURELLI | InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3 | TINIT-LRLFNC66B22F203Z | NON PRESENTE |