



## Verifica il tuo documento

Livello 1 (CNR - CONVENZIONE DIRGEN - E\_MAIL DEL 24.06.2016)



Inguscio Massimo - 04/07/2016 12:43:08 UTC

Livello 2 (CNR - CONVENZIONE DIRGEN - E\_MAIL DEL 24.06.2016)



TOSI PIERLUIGI - 24/06/2016 07:35:06 UTC



### Verifica Firmatario



#### Firma valida

La Firma è in formato Busta Cades

Data-ora di firma dichiarata dal firmatario :04/07/2016 12:43:08 UTC



#### Il certificato è attendibile

Verifica alla data odierna



#### Il certificato ha validità legale

Il certificato è conforme alla direttiva europea 1999/93/EC.

Il certificato è conservato dalla CA per almeno 20 anni.

La chiave privata associata al certificato è memorizzata in un dispositivo sicuro conforme alla direttiva europea 1999/93/EC

## **CONVENZIONE**

### **TRA**

il **CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE** (di seguito CNR), con sede in Roma, P.le A. Moro, 7, Roma, in persona del Presidente, Prof. Massimo Inguscio,

### **E**

l'**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE** (di seguito AOUS), con sede in Siena, Strada delle Scotte n. 14, Siena, in persona del Direttore Generale, Dott. Pierluigi Tosi.

### **PREMESSO CHE:**

- il CNR è ente pubblico nazionale con il compito di svolgere, promuovere, diffondere, trasferire e valorizzare attività di ricerca nei principali settori di sviluppo delle conoscenze e delle loro applicazioni per lo sviluppo scientifico, tecnologico, economico e sociale del Paese, perseguendo l'integrazione di discipline e tecnologie diffuse ed innovative anche attraverso accordi di collaborazione e programmi integrati;
- per lo svolgimento delle proprie attività istituzionali, il CNR può tra l'altro, secondo criteri e modalità determinati nel proprio Regolamento:
  - a) stipulare accordi e convenzioni;
  - b) partecipare o costituire consorzi, fondazioni, o società con soggetti pubblici o privati, previa autorizzazione del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca;
  - c) promuovere la costituzione di nuove imprese conferendo personale proprio, anche in costanza di rapporto, nel rispetto della normativa vigente;
  - d) commissionare attività di ricerca e di studio a soggetti pubblici e privati, nazionali od internazionali, secondo le disposizioni del proprio regolamento amministrativo;
- con Delibera della Giunta Regionale Toscana n. 654/2005 è stato istituito l'Istituto Toscano Tumori;
- che entrambi gli Enti hanno già instaurato stabili rapporti di collaborazione scientifica avente ad oggetto le attività di comune interesse, in particolare per le attività di ricerca nel settore dell'oncologia mediante specifici accordi di collaborazione scientifica.

### **RICHIAMATI:**

- l'art. 23 bis comma 7 del D.Lgs. 165/2001, il quale stabilisce che, sulla base di appositi protocolli di intesa tra le parti, le amministrazioni di cui all'articolo 1. comma 2, possono disporre, per singoli progetti di interesse specifico d'amministrazione e con il consenso dell'interessato, l'assegnazione temporanea di personale presso altre pubbliche amministrazioni o imprese private.
- l'art. 21 comma 5 del decreto legislativo 127/2003;
- l'art. 23 bis comma 1 del D.Lgs. 165/2001;
- il CCNL vigente dell'Area della Dirigenza Medica e Veterinaria

### **CONSIDERATO CHE:**

- per il personale CNR di cui alla presente convenzione, è garantita la libertà di ricerca e l'autonomia professionale in osservanza della Carta Europea dei ricercatori e ai sensi dell'art. 43 del Regolamento di organizzazione e funzionamento del CNR e dell'art. 13 del D.lgs. n. 381/1999;
- è interesse strategico del CNR concorrere alla realizzazione di un sistema istituzionale finalizzato allo svolgimento di attività di ricerca, sperimentazione e test di nuove metodiche di diagnosi e cura e al trasferimento di tali conoscenze in ambito clinico con particolare riferimento alle malattie

oncologiche ed alle discipline affini;

- l'attività di ricerca clinica è inscindibilmente connessa con l'attività assistenziale, disciplinata dal D.Lgs. n. 502/1992 e sue modifiche ed integrazioni e dalle normative regionali in materia e si completa con l'integrazione di competenze epidemiologiche, informatiche, ingegneristiche, chimico-farmaceutiche e biologiche;

- IFC-CNR e AOUS convengono sulla opportunità di integrare le proprie capacità operative perseguendo un modello simile a quello realizzato presso le Aziende Ospedaliero-Universitarie, come componenti fortemente integrate, necessarie l'una all'altra per la realizzazione dei temi della presente convenzione;

## **SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO IN APPRESSO:**

### **Articolo 1 - Premesse**

Tutto quanto sopra premesso e considerato è esplicitamente accettato dalle parti e costituisce parte integrante e sostanziale del presente accordo.

### **Articolo 2 - Oggetto della convenzione**

Oggetto del presente accordo è la disciplina dei rapporti tra IFC-CNR e AOUS per l'attuazione delle rispettive precipe finalità istituzionali e, in particolare, per lo svolgimento congiunto di attività di ricerca nel campo delle malattie oncologiche, anche al fine di individuare e testare nuove metodiche di diagnosi e cura di dette patologie, obiettivo di primario interesse scientifico per IFC-CNR stesso, come per l'AOUS.

A tal fine AOUS s'impegna a garantire al personale CNR di cui al successivo art. 4, lo svolgimento delle predette attività scientifiche presso il proprio Dipartimento ad Attività Integrata (D.A.I.) Oncologico.

### **Articolo 3 - Organizzazione attività congiunte**

Nel rispetto delle specifiche normative che disciplinano le attività delle due istituzioni, CNR e AOUS si impegnano a favorire la massima collaborazione tra il proprio personale, volta alla realizzazione di sinergie ed all'accrescimento complessivo della massa critica di ricerca.

In particolare, l'Allegato 1, parte integrante e sostanziale del presente accordo, rappresenta il programma delle azioni specifiche volte allo svolgimento congiunto IFC CNR-AOUS di attività di ricerca nel campo dell'oncologia e discipline affini; detto programma è soggetto a verifica al termine del presente rapporto convenzionale.

Le Parti, inoltre, s'impegnano a favorire lo svolgimento di progetti di ricerca, eventuali sperimentazioni cliniche e studi osservazionali congiunti anche non previsti nel citato Allegato 1 Tali attività saranno concordate preventivamente, valutate e approvate congiuntamente dal Direttore dell'IFC-CNR e dal Direttore Generale della AOUS nell'ambito delle attività di ricerca di reciproco interesse. IFC-CNR e AOUS-ITT hanno libera disponibilità delle cognizioni acquisite durante l'esecuzione di quanto previsto al presente articolo e, in quanto applicabile, della normativa inerente le eventuali sperimentazioni cliniche e la diffusione dei relativi risultati; in ogni opera o scritto, convegno o manifestazione, relativi alle attività di cui al presente accordo dovrà essere menzionata la partecipazione di IFC-CNR e di AOUS-ITT quali enti compartecipanti.

### **Articolo 4 – Personale**

Ricordato:

- che la missione di IFC-CNR è “l'innovazione finalizzata alla cura”, che la ricerca in ambito biomedico trae dalla osservazione clinica i propri temi ed obiettivi, e che pertanto ricerca e assistenza sono inscindibilmente legate;
- che è interesse di AOUS - quale soggetto integrato del sistema sanitario e della ricerca toscano implementare le proprie potenzialità di assistenza, ricerca e formazione, avvalendosi della

stretta collaborazione con IFC-CNR;

Le parti convengono sulla necessità di attuare forme di collaborazione che consentano la realizzazione di importanti sinergie nel potenziamento delle proprie capacità operative.

Per il periodo coincidente con la validità della presente convenzione di cui al successivo Art. 11, ai sensi e per gli effetti di cui al combinato disposto dall'art. 23 bis, co. 7, del D. Lgs. n. 165/2001 e dell'art. 23 del Regolamento del Personale IFC-CNR, il personale del CNR afferente all'IFC, con esclusione del Direttore, con profilo di ricercatore e tecnologo avente elevata esperienza di ricerca/gestionale potrà, in funzione delle esigenze dell'attività di ricerca e gestionali, essere assegnato presso la suddetta Unità di Ricerca "Core Research Laboratory" dell'AOUS, ai sensi della normativa vigente. L'AOUS potrà conferire l'incarico di responsabile dell'Unità di ricerca ad un ricercatore o tecnologo dell'IFC (all. 2) previa approvazione del Direttore dell'IFC-CNR.

Il personale assegnato presso l'AOUS, che svolge attività non inferiore alle 16 ore settimanali, sarà equiparato ai ricercatori dell'AOUS ai fini dell'accesso alle procedure di ricerca dell'AOUS.

All'AOUS è demandato il compito di mettere in atto ogni utile strumento di controllo per la verifica oggettiva del rispetto del numero minimo di ore ai fini della partecipazione ai bandi per la ricerca corrente e finalizzata.

L'AOUS, nei limiti consentiti dalle disposizioni in merito, provvede, alle stesse condizioni del proprio personale, in via diretta alla copertura del rischio per responsabilità civile/professionale verso terzi connesso all'attività svolta dal personale temporaneamente assegnato.

#### **Articolo 5 - Trattamento economico**

Considerato l'interesse del CNR al programma di ricerca di cui al precedente articolo 3, detto Ente si fa carico del trattamento stipendiale fondamentale del personale temporaneamente assegnato presso AOUS, ai sensi del precedente art. 4.

Il trattamento economico accessorio (riferito alle voci previste nel CCNL degli Enti di Ricerca e come riportato nell'allegato 2) è a carico dell'AOUS che verserà il relativo importo al CNR con cadenza mensile e detta somma sarà a sua volta corrisposta dal CNR al personale assegnato, di massima con la medesima cadenza, previa effettuazione delle ritenute fiscali e dei versamenti contributivi previsti dalle vigenti normative e comunicati ad AOUS dal CNR.

L'AOUS, con oneri a proprio carico, potrà prevedere l'attribuzione di un compenso aggiuntivo al personale cui verrà affidato specifico incarico. Il predetto compenso sarà comunque stabilito "nei limiti previsti dall'art. 23 ter del d.l. 201/2011" che prevede un tetto massimo per i pubblici dipendenti corrispondente al 25% del trattamento stipendiale complessivo.

Il compenso sarà erogato in busta paga da parte del CNR, previa comunicazione mensile da parte dell'AOUS, che provvederà ad effettuare il corrispondente versamento al CNR dell'intero onere, comprensivo anche degli oneri previdenziali di riferimento, ad esclusione dell'IRAP, nell'apposito conto intestato al medesimo.

#### **Articolo 6 - Titoli di carriera**

Il personale, in assegnazione temporanea all'AOUS, potrà partecipare a pieno titolo a concorsi e selezioni per posti, promozioni e/o avanzamenti retributivi presso lo stesso CNR, anche nel caso di concorsi o selezioni interni e manterrà comunque la disponibilità degli spazi attualmente utilizzati.

L'attività svolta e le responsabilità assunte in attuazione del presente accordo da parte del Personale costituiscono elementi obiettivi per la valutazione della carriera professionale.

#### **Articolo 7 - Beni**

Anche ai fini di quanto sopra previsto, le parti - ciascuna per il proprio ambito di competenza e per

le proprie finalità - s'impegnano reciprocamente a consentire l'utilizzo gratuito di arredi, strumenti ed attrezzature collocati nei locali in cui si svolgono le rispettive attività.

L'accesso alle tecnologie e servizi di ciascuna delle parti sarà garantito, per i rispettivi fini istituzionali, nel rispetto dei vincoli derivanti dalle attività sanitarie e assicurando le necessarie condizioni di riservatezza, sicurezza e continuità delle medesime.

### **Articolo 8 - Frequentatori**

AOUS s'impegna a garantire l'accesso temporaneo alla struttura (U.O.S.A.) per il periodo della sua assegnazione temporanea, di laureandi, dottorandi, assegnisti di ricerca, contrattisti, specializzandi e borsisti del CNR, alle stesse condizioni degli omologhi AOUS.

Allo stesso modo IFC s'impegna a garantire l'accesso temporaneo alle strutture di IFC-CNR di laureandi, dottorandi, assegnisti di ricerca, contrattisti, specializzandi e borsisti proposti su richiesta nominativa dal Direttore Generale di AOUS stesse condizioni degli omologhi IFC.

### **Articolo 9 - Attività congiunte**

Le parti convengono sul comune interesse alla valorizzazione dell'immagine di ciascuna di esse nelle comunicazioni all'esterno relative a sviluppi e risultati dell'attività oggetto della presente convenzione e s'impegnano alla reciproca informazione e consultazione in ordine all'andamento delle attività ed alle determinazioni che abbiano influenza sull'esercizio integrato delle rispettive attività di competenza.

S'impegnano, altresì, a favorire reciprocamente la massima collaborazione del proprio personale per lo svolgimento di progetti congiunti e per la partecipazione congiunta a bandi per l'acquisizione di finanziamenti nazionali o comunitari.

A tal fine le unità di personale dei due enti potranno costituire gruppi comuni di ricerca e/o predisporre richieste congiunte di finanziamento.

### **Articolo 10 - Finanziamento attività di ricerca**

Ai fini del migliore svolgimento delle attività previste, della complessità dei singoli progetti e dei risultati congiuntamente raggiunti, AOUS potrà corrispondere a IFC-CNR un contributo per il finanziamento di contratti annuali per l'assunzione a tempo determinato di ricercatori o tecnologi nell'ambito dei progetti/attività di cui all'Allegato 1. I destinatari dei contratti sono scelti attraverso le procedure concorsuali svolte presso l'IFC secondo le procedure in atto nel CNR, in ambiti concordati con AOUS.

### **Articolo 11 - Durata**

La validità della presente convenzione è fissata in 5 anni a decorrere dalla data dell'ultima sottoscrizione e potrà essere rinnovata con atto scritto tra le parti, salvo disdetta di una delle parti da comunicare per iscritto almeno tre mesi prima della scadenza.

La validità della presente convenzione s'intende altresì automaticamente cessata qualora non venga più rinnovato lo specifico finanziamento erogato da parte della Regione Toscana all'AOUS, per l'attività dell'Unità di Ricerca "Core Research Laboratory".

Il presente accordo o parte di esso potrà, successivamente, essere modificato od integrato con atto sottoscritto dalle parti, anche in riferimento a mutamenti del quadro legislativo od ordinamentale delle parti stesse.

Le parti potranno recedere dal presente accordo qualora nel corso dell'esecuzione delle attività previste dal presente atto dovessero intervenire atti o fatti che mutino le condizioni che hanno portato alla stipula dell'accordo stesso.

In particolare sia il CNR che AOUS potranno recedere anche qualora i competenti Organi, a proprio insindacabile giudizio, ne ravvisino l'opportunità. In tali casi la parte che assume l'iniziativa dovrà dare all'altra parte un preavviso di sei mesi.

## **Articolo 12 - Foro competente**

Le parti s'impegnano a definire amichevolmente qualsiasi controversia che dovesse insorgere dall'interpretazione o applicazione del presente atto. Nel caso di ricorso all'Autorità Giudiziaria, le parti convengono la competenza esclusiva del Foro di Siena

## **Articolo 14 - Registrazione**

La presente convenzione è redatta in unico originale in formato digitale ai sensi dell'art. 5 della L. 241/1990 ed è soggetta a registrazione in caso di uso con onere a carico della parte richiedente. Le spese di bollo sono a carico delle parti in misura di metà per ciascuna di esse.

**Roma, data della firma digitale**  
**CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE**

**Il Presidente**  
**Prof. Massimo Inguscio**

**Siena, data della firma digitale**  
**AZIENDA OSPEDALIERA**  
**UNIVERSITARIA SENESE**  
**Il Direttore Generale**  
**Dr. Pierluigi Tosi**

## **Allegato 1. Programma delle azioni specifiche**

### **1) Studio del ruolo di proteine chinasi nello sviluppo di tumori umani: l'autofagia come nuovo bersaglio per approcci terapeutici innovativi.**

L'autofagia è un essenziale processo di degradazione lisosomiale, molto conservato nell'evoluzione, che controlla la "qualità" del citoplasma eliminando gli aggregati proteici e gli organelli danneggiati. L'attivazione dell'autofagia porta alla formazione di vescicole a doppia membrana lipidica chiamate autofagosomi. Essendo una delle principali risposte allo stress nelle cellule eucariotiche, l'autofagia è implicata in diverse malattie quali sindromi neurodegenerative e cancro e, per questi motivi, è essenziale per il controllo della salute cellulare. Attualmente, la comprensione dei meccanismi della regolazione autofagica e il suo ruolo nelle malattie umane sono ancora allo stadio iniziale. Per questo, abbiamo deciso di identificare nuovi geni che controllano l'autofagia cellulare. Abbiamo analizzato una libreria di chinasi costitutivamente attive per individuare nuove proteine in grado di influenzare il flusso autofagico. Per visualizzare le fluttuazioni nell'autofagia, abbiamo monitorato la quantità e il turnover della forma lipidata di LC3, un importante marcatore che è associato agli autofagosomi completi. Lo screening ha rivelato sia induttori che inibitori dell'autofagia che potrebbero essere considerati nuovi potenziali bersagli terapeutici a causa del forte coinvolgimento dell'autofagia nella progressione del cancro e nella chemioresistenza.

Contemporaneamente, avendo già dimostrato che la proteina chinasi MAPK15/ERK8 è un importante regolatore dell'autofagia e che questo processo è coinvolto nella trasformazione cellulare dipendente dalla chinasi stessa, vogliamo ora comprendere i meccanismi molecolari alla base di questi fenomeni, per poter sviluppare nuovi farmaci basati sulla modulazione dell'attività della proteina MAPK15. Allo stesso tempo, stiamo caratterizzando un topo knockout per il gene MAPK15.

### **2) Studio di malattie "orfane" per lo sviluppo di nuove terapie.**

La malattia di Charcot-Marie-Tooth 2B (CMT2B) è una neuropatia periferica assonale dominante causata da mutazioni nel gene Rab7. Dato il coinvolgimento dell'autofagia in diverse malattie neurodegenerative e il ruolo chiave di Rab7 nella maturazione di autofagosomi, abbiamo deciso di verificare se i mutanti che causano CMT2B influenzano l'autofagia. Utilizzando cellule HeLa, abbiamo osservato una forte riduzione di localizzazione di tutti i mutanti CMT2B sulle vescicole autofagiche, rispetto al Rab7 WT. In generale, abbiamo ottenuto risultati preliminari che dimostrano che l'espressione di proteine Rab7 mutanti, tipiche della CMT2B, provoca un'alterazione del flusso dell'autofagia che potrebbe essere responsabile della neurodegenerazione. Diversi approcci saranno intrapresi per verificare le nostre ipotesi e indagare la modulazione dell'autofagia come approccio terapeutico per questa malattia.

### **3) Sviluppo di nano-vettori per la diagnosi e la terapia di tumori umani**

Una strategia interessante per la diagnosi e la cura d'importanti tumori umani è oggi quella di somministrare farmaci e/o molecole per imaging in maniera mirata mediante nanovettori, che stanno ricevendo sempre maggiore attenzione come trasportatori di molecole con minima tossicità. Infatti, i nanovettori hanno la capacità di "schermare" i farmaci dopo la loro somministrazione sistemica, evitando una veloce eliminazione o degradazione, garantendo così i) una prolungata circolazione, ii) un'aumentata biodisponibilità di medicinali insolubili, e iii) una riduzione degli effetti collaterali indesiderati.

Grazie alla capacità di creare nanoparticelle polimeriche biodegradabili (PNPS), il copolimero PLGA-b-PEG, già approvato dalla FDA per applicazioni biomediche, ha ricevuto grande attenzione negli ultimi dieci anni come componente importante per nanovettori. Una strategia promettente per il "targeting" attivo delle nanoparticelle al sito tumorale è l'introduzione sulla superficie PNPS di agenti per il riconoscimento specifico e l'internalizzazione, che portano ad un accumulo selettivo di farmaci nelle cellule tumorali. Agenti potenziali per il targeting cellule tumorali sono piccole molecole, peptidi o anticorpi monoclonali e aptameri. Verificheremo, quindi, quali di queste molecole sono le più efficienti per colpire specifici tipi di tumore, mediante approcci sia in vitro che in vivo.

## **Allegato 2. Personale CNR assegnato all'AOUS, Unità "Core Research Laboratory".**

1. Dott. Mario Chiariello
2. Il trattamento economico accessorio riferito alle voci previste nel CCNL degli Enti di Ricerca ed a carico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (art. 5 della convenzione), riguarda nel caso specifico le voci
  - a) indennità per oneri specifici ex art. 8 CCNL/2, pari a Euro 300,00 annui
  - b) valorizzazione professionale ex art. 8 CCNL/2, pari a Euro 1.432,72 annui;
  - c) indennità di vacanza contrattuale, euro 277,68 annui;
  - d) indennità di rischio radiologico ionizzante in misura di euro 25,82 mensili.