

J. E. G.  
IMMEDIATA ESECUTIVITÀ

La presente deliberazione viene affissa il 28 GIU. 2007 all'Albo Pretorio per rimanervi 15 giorni



## PROVINCIA di BENEVENTO

Deliberazione della Giunta Provinciale di Benevento n. 390 del 22 GIU. 2007

**Oggetto:** Accordo tra la Provincia di Benevento, l'Università di Napoli "Federico II" e The Chancellor, Masters and Scholars of the University Of Cambridge - The Old Schools Trinity Lane (Cambridge) per il programma di ricerca sullo "Sviluppo di nuovi biosensori a controllo remoto per il monitoraggio delle acque".

L'anno duemilasette il giorno 22 del mese di giugno presso la Rocca dei Rettori si è riunita la Giunta Provinciale con l'intervento dei Signori:

1) On.le Carmine	NARDONE	- Presidente	_____
2) Dr. Pasquale	GRIMALDI	- Vice Presidente	_____
3) Rag. Alfonso	CIERVO	- Assessore	_____
4) Ing. Pompilio	FORGIONE	- Assessore	_____
5) Dr. Pietro	GIALLONARDO	- Assessore	_____
6) Dott. Giorgio Carlo	NISTA	- Assessore	_____
7) Dr. Carlo	PETRIELLA	- Assessore	_____
8) Dr. Rosario	SPATAFORA	- Assessore	_____
9) Geom. Carmine	VALENTINO	- Assessore	_____

Con la partecipazione del Segretario Generale Dott. Gianclaudio IANNELLA

L'ASSESSORE/PRESIDENTE PROPONENTE

### PREMESSO CHE:

- il D. Lgs. n. 152/99, recante Disposizioni sulla tutela delle acque dall'inquinamento, prevede l'adozione di politiche fondate su un approccio non più basato solo sul controllo a valle degli scarichi, bensì sulla protezione assicurata dalla conoscenza preventiva e dal monitoraggio continuo, sul perseguimento di obiettivi di qualità specifici e sull'adozione di adeguati strumenti di pianificazione;
- le istituzioni comunitarie hanno emanato una direttiva (i.e. direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 28/01/2003 n. 2003/4/CE, in GUCE n. L 41 del 14/02/2003) che statuisce il diritto di accesso del pubblico all'informazione ambientale;
- in ottemperanza a quanto previsto dalla succitata direttiva comunitaria, è necessario garantire ai cittadini la diffusione dell'informazione ambientale nella massima misura possibile, in particolare ricorrendo alle più moderne tecnologie d'informazione e di comunicazione disponibili;
- il MARSEC nel contesto di una cooperazione scientifica con le Università degli Studi del Sannio e Federico II di Napoli, ha messo a punto un sistema, montato su una boa, adatto al monitoraggio delle acque superficiali, completo di un'unità di memorizzazione e controllo dei sensori in grado di procedere ad una costante analisi di un set di parametri chimico-fisici, quali clorofilla, PH, ossigeno disciolto, torbidità, ossidazione, conduttività, etc.;
- in data 18 novembre 2005, la succitata boa è stata ancorata al largo dell'arenile di Castellammare di Stabia (NA), ad una distanza di circa duecento metri dalla foce del fiume Sarno;

- agli inizi del 2006, è stata avviata la fase di sperimentazione del monitoraggio della qualità delle acque;
- il 13 marzo 2006 il Presidente della Provincia di Benevento ed il Sindaco del Comune di Castellammare di Stabia inviavano una lettera, congiuntamente siglata, alla Giunta regionale della Campania - AGC Ecologia Tutela Ambientale Protezione civile in cui si poneva in evidenza il corretto funzionamento del sistema e la validità dei dati da esso monitorati durante la sperimentazione.
- Nel mese di Maggio del 2006 una delegazione del MARSec e dell'Università degli studi di Napoli - Federico II si è recata a Cambridge, presso il Queens College, per incontrare la Prof. Elizabeth Hall, dell'Istituto di Biotecnologia dell'Università di Cambridge, allo scopo di attivare una collaborazione per la sensoristica biotecnologica da applicare ai sistemi di monitoraggio integrato per il controllo della qualità chimico/fisica delle acque ed alla presenza di metalli pesanti.
- il 30 dicembre 2006 il Presidente della Provincia di Benevento ed il Sindaco del Comune di Castellammare di Stabia hanno firmato un DISCIPLINARE PER IL MONITORAGGIO DELLA QUALITA' DELLE ACQUE MARINO - COSTIERE E DEL TERRITORIO DEL COMUNE DI CASTELLAMMARE DI STABIA.

#### CONSIDERATO CHE:

- Il Progetto di ricerca in oggetto è basato sull'ingegnerizzazione di proteine animali che saranno utilizzate per individuare specifiche sostanze inquinanti delle acque, ed ha la finalità della costruzione di un biosensore di traduzione. Il lavoro di ricerca sarà incentrato sulla progettazione e sull'ingegnerizzazione di proteine chimera. Lo scopo principale di tale progetto è quello di individuare utili collegamenti tra la ricerca della Cambridge University e quella condotta dall'Università degli Studi di Napoli - Federico II al fine della creazione di un sistema complessivo suscettibile di brevetto.
- Le Università coinvolte hanno comprovata esperienza, attitudine e abilità nell'attività di ricerca oggetto del Programma di Ricerca.
- I risultati del Programma di Ricerca sono di interesse reciproco per la Provincia di Benevento e per le Università e sono coerenti con gli obiettivi istituzionali della Provincia di Benevento e con quelli di istruzione e di ricerca delle Università, istituti di formazione no profit ed esenti da tasse.
- Al termine del Programma di Ricerca la Provincia di Benevento entrerà in possesso di tutti gli interessi, inclusi tutti i brevetti, il copyright ed altri diritti di proprietà intellettuale, di tutta la tecnologia sviluppata nell'ambito di questo accordo, congiuntamente con le Università coinvolte ("Joint Technology").

#### VISTO:

- lo schema di accordo denominato "Global Research Agreement" tra la Provincia di Benevento, l'Università di Napoli "Federico II" e l'Università di Cambridge - The Old Schools Trinity Lane per il programma di ricerca sullo "Sviluppo di nuovi biosensori a controllo remoto per il monitoraggio delle acque", allegato al presente atto deliberativo;

#### SI PROPONE DI:

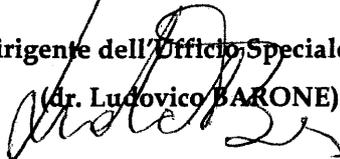
1. approvare i testi dell'accordo denominato "Global Research Agreement" e dello schema di convenzione denominato ACCORDO DI RICERCA, che sono parte integrante e sostanziale della presente delibera, dando mandato al Presidente della Provincia di Benevento di sottoscrivere i suddetti documenti;
2. dare mandato al Dirigente del Settore Ufficio Speciale MARSec di provvedere a tutti gli adempimenti consequenziali;
3. prendere atto della spesa complessiva di € 300.000,00 che la Provincia di Benevento corrisponderà all'Università degli Studi di Napoli Federico II - Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale, come corrispettivo dell'attività da svolgere in esecuzione del Programma di Ricerca oggetto dell'accordo;
4. riservarsi di finanziare la spesa complessiva di euro 300.000,00 come segue:
  - a) per quanto attiene alla prima rata di euro 150.000 da corrispondersi nel luglio 2007, con l'avanzo di gestione dell'esercizio 2006;
  - b) per la seconda rata di euro 150.000, da corrispondersi nell'esercizio 2008, iscrivendola tra gli impegni del prossimo bilancio di previsione.
 rinviando alle successive giunte l'adozione dei competenti provvedimenti.

Esprime parere favorevole circa la regolarità tecnica della proposta.

Li \_\_\_\_\_

IL Dirigente dell'Ufficio Speciale MARSec

(dr. Ludovico BARONE)



Esprime parere favorevole circa la regolarità contabile della proposta

Li \_\_\_\_\_

Il Dirigente del Settore FINANZE

E CONTROLLO ECONOMICO

(dr. Sergio MUOLLO)

LA GIUNTA

Su relazione dell'Assessore/Presidente \_\_\_\_\_

#### DELIBERA

per le motivazioni e le considerazioni espresse in premessa e che formano parte integrante del presente dispositivo di:

1. di approvare i testi dell'accordo denominato "Global Research Agreement" e dello schema di convenzione denominato ACCORDO DI RICERCA, che sono parte integrante e sostanziale della presente delibera, dando mandato al Presidente della Provincia di Benevento di sottoscrivere i suddetti documenti;
2. di dare mandato al Dirigente del Settore Ufficio Speciale MARSec di provvedere a tutti gli adempimenti consequenziali;
3. di prendere atto della spesa complessiva di € 300.000,00 che la Provincia di Benevento corrisponderà all'Università degli Studi di Napoli Federico II - Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale, come corrispettivo dell'attività da svolgere in esecuzione del Programma di Ricerca oggetto dell'accordo;
4. di riservarsi di finanziare la spesa complessiva di euro 300.000,00 come segue:
  - a) per quanto attiene alla prima rata di euro 150.000 da corrispondersi nel luglio 2007, con l'avanzo di gestione dell'esercizio 2006;
  - b) per la seconda rata di euro 150.000, da corrispondersi nell'esercizio 2008, iscrivendola tra gli impegni del prossimo bilancio di previsione .  
rinviando alle successive giunte l'adozione dei competenti provvedimenti.
5. di munire la presente delibera della clausola di immediata esecutività.

IL SEGRETARIO GENERALE  
(Dr. Gianclaudio IANNELLA)

IL PRESIDENTE  
(On. Carmine NARDONE)

N. 182 Registro Pubblicazione

Si certifica che la presente deliberazione è stata affissa all'Albo in data odierna, per rimanervi per 15 giorni consecutivi a norma dell'art. 124 del T.U. - D. Lgs.vo 18.8.2000, n.267.

BENEVENTO 28 GIU. 2001

IL MESSO

IL SEGRETARIO GENERALE  
IL SEGRETARIO GENERALE  
(Dott. Gianclaudio IANNELLA)

La suestesa deliberazione è stata affissa all'Albo Pretorio in data 28 GIU. 2001 e contestualmente comunicata ai Capigruppo ai sensi dell'art. 125 del T.U. - D. Lgs.vo 18.8.2000, n. 267.

SI ATTESTA, che la presente deliberazione è divenuta esecutiva a norma dell'art. 124 del T.U. - D.Lgs.vo 18.8.2000, n. 267 e avverso la stessa non sono stati sollevati rilievi nei termini di legge.

li 17 LUG. 2001

IL RESPONSABILE DELL'UFFICIO

IL SEGRETARIO GENERALE  
IL SEGRETARIO GENERALE  
(Eto Dott. Gianclaudio IANNELLA)

Si certifica che la presente deliberazione è divenuta esecutiva ai sensi del T.U. - D. Lgs.vo 18.8.2000, n. 267 il giorno 7 LUG. 2001

- Dichiarata immediatamente eseguibile (art. 134, comma 4, D Lgs.vo 18.8.2000, n. 267).  
 Decorsi 10 giorni dalla sua pubblicazione (art. 134, comma 3, D Lgs.vo 18.8.2000, n. 267).  
 E' stata revocata con atto n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

Benevento li 7 LUG. 2001

IL SEGRETARIO GENERALE  
IL SEGRETARIO GENERALE  
(Dott. Gianclaudio IANNELLA)

Copia per

SETTORE MARSEE il \_\_\_\_\_ prot. n. \_\_\_\_\_  
SETTORE FINANZA il 5085 prot. n. \_\_\_\_\_  
SETTORE \_\_\_\_\_ il 2707 prot. n. \_\_\_\_\_  
} Revisori dei Conti il \_\_\_\_\_ prot. n. \_\_\_\_\_  
} Nucleo di Valutazione il \_\_\_\_\_ prot. n. \_\_\_\_\_  
X Conferenza dei Capigruppo il \_\_\_\_\_ prot. n. \_\_\_\_\_

Esce - 5624  
19-7-07



# PROVINCIA di BENEVENTO

Settore Servizi ai Cittadini

Servizio Affari Generali

934  
17.07.07

Prot. n. 5691

Benevento, li 19 LUG. 2007

U.O.: GIUNTA/CONSIGLIO

Il NOSTRA

AL DIRIGENTE DEL SETTORE  
UFFICIO SPECIALE MARSec  
S E D E

**Oggetto:** Delibera G.P. n. 390 del 22.6.2007 ad oggetto: "Accordo tra la Provincia di Benevento, l'università di Napoli "Federico II" e The Chancellor, Masters and Scholars of the University Of Cambridge – The Old Schools Trinità Lane (Cambridge) per il programma di ricerca sullo "Sviluppo di nuovi biosensori a controllo remoto per il monitoraggio delle acque".-

Per quanto di competenza, si rimette copia estratto della delibera indicata in oggetto, esecutiva.

\* IL DIRIGENTE  
- Dr. ssa Patrizia TARANTO -

Oppe



# PROVINCIA di BENEVENTO

Settore Servizi ai Cittadini

Servizio Affari Generali

855

28-6-07

Prot. n. 5045

Benevento, lì..... **2 LUG. 2007**

U.O.: GIUNTA/CONSIGLIO

*El Ino SA*

- AL DIRIGENTE DEL SETTORE  
UFFICIO SPECIALE MARSec
- AL DIRIGENTE DEL SETTORE FINANZA  
E CONTROLLO ECONOMICO
- AI PRESIDENTI:  
COLLEGIO REVISORI DEI CONTI  
NUCLEO DI VALUTAZIONE  
SEDE

**OGGETTO: TRASMISSIONE DELIBERA G.P.**

Per quanto di competenza, si trasmette copia estratto della delibera N. 390 del 22.6.2007, immediatamente esecutiva.

IL DIRIGENTE DEL SETTORE  
- Dr. ssa Patrizia TARANTO -

*gm*



## Accordo di ricerca globale

Questo accordo è fra la Provincia di Benevento ("Sponsor") e gli amministratori delle Università di Napoli "Federico II" ("UniNA") e The Chancellor, Masters and Scholars of the University Of Cambridge, The Old Schools, Trinity Lane, Cambridge CB2 1TN, UK, ("UniCAM"), istituzioni di istruzione superiore che hanno poteri sotto le leggi dell'Italia e dell'Inghilterra e Galles rispettivamente. UniNA e UniCAM vengono riferite come **Università**

Titolo del progetto: **Sviluppo di nuovi biosensori a controllo remoto per il monitoraggio delle acque**

Primo Ricercatore: Prof. Anna Di Cosmo, Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale, Università di Napoli

Prof. Lisa Hall, University of Cambridge

Co-ricercatore: Dr. Carlo Di Cristo, Dipartimento di Scienze Biologiche ed Ambientali, Università del Sannio, Benevento

Data d'inizio: stabilire Luglio 2007

Data finale: un anno più tardi

**Costo: 300.000 €**

### Suddivisione pagamenti:

Luglio, 2007: €150.000, (€75,000a UniNA e €75,000 UniCAM)

Gennaio, 2008: €150.000, (€75,000 UniNA e €75,000 UniCAM)

I fondi inutilizzati alla conclusione del periodo del progetto saranno restituiti allo Sponsor dopo che il rapporto finanziario finale sarà completato.

I seguenti rappresentanti, autorizzati dalle parti, hanno redatto questo accordo, compresi tutti i relativi termini e condizioni.

### Provincia di Benevento

Signature \_\_\_\_\_

Name On. Carmine Nardone

Title Presidente della Provincia di Benevento

Date \_\_\_\_\_

### Amministrazione UniNA

Signature \_\_\_\_\_

Name Prof. Maurizio De Felice

Title Direttore del Dipartimento di Biologia Strutturale e funzionale  
Università di Napoli, "Federicoll"

Date \_\_\_\_\_

### Amministrazione UniCAM

Signature \_\_\_\_\_

Name Ms Helen Hatkinson

Title Pre Award services Manager

Date \_\_\_\_\_



## 1. DEFINIZIONI - Oggetto

1. Per "programma di ricerca" si intende la ricerca da effettuare come disposto nell'Exhibit A.
2. Per "informazione confidenziale" si intendono tutte le informazioni confidenziali, scientifiche, di affari o finanziarie di proprietà delle **Università** e dello Sponsor che sono fornite in forma scritta e chiaramente contrassegnate come "Confidenziali" a condizione che tali informazioni:
  - (a) non siano conosciute pubblicamente o disponibili da altre fonti che non sono sotto un obbligo di riservatezza della fonte delle informazioni;
  - (b) non siano state rese disponibili dai relativi proprietari ad altri senza un obbligo di riservatezza;
  - (c) non siano già conosciute da o disponibili presso la parte che le riceve senza un obbligo di riservatezza;
  - (d) non siano state sviluppate indipendentemente dalla parte che le riceve; o
  - (e) non si riferiscano ai rischi potenziali o alle segnalazioni di cautela connesse con l'esecuzione del Programma di Ricerca, o non si richieda che siano rivelate per obblighi di legge;
3. "Costi" indica tutti i costi diretti e indiretti che affronteranno le **Università** nel portare avanti il Programma di Ricerca fino all'importo indicato alla pagina 1.
4. "Tecnologia" significa tutti i materiali definiti, le invenzioni, il lavoro di paternità, il software, le informazioni e i dati concepiti o elaborati nell'esecuzione del Programma di Ricerca stabiliti da questo accordo.

## 2. BACKGROUND

- 2.1 **Programma di Ricerca.** Le **Università** hanno comprovata esperienza, attitudine e abilità nell'attività di ricerca descritta nell'Exhibit A, Programma di Ricerca, che è parte integrante e sostanziale di questo accordo.
- 2.2 **Obiettivi.** I risultati del Programma di Ricerca sono di interesse reciproco per lo Sponsor e per le **Università** e sono coerenti con gli obiettivi di istruzione, di borse di studio e di ricerca delle **Università**, istituti di formazione no profit ed esenti da tasse.
- 2.3 **Esecuzione.** Le **Università** useranno gli sforzi ragionevoli per effettuare il programma di ricerca.

## 3. Primo Ricercatore

- 3.1 **Identità.** I Primi ricercatori per l'esecuzione e la supervisione del Programma di ricerca sono le persone identificate a pagina 1.
- 3.2 **Cambiamenti.** Se per qualsiasi motivo i Primi Ricercatori non potranno portare avanti o completare il Programma di Ricerca, questo accordo decadrà immediatamente così come stabilito nei termini della Sezione 11 "Cessazione anticipata" (EARLY TERMINATION).

## 4. PERIODO di Effettuazione

L'accordo è effettivo a partire dalla data di inizio e termina alla data di fine

## 5. COSTI

- 5.1 **Designazione.** L'accordo è designato come: Fixed-Price Agreement (Accordo a prezzo fisso)
- 5.2 **Accordo a Prezzo fisso.** Lo Sponsor pagherà alle **Università** il Costo indicato a pagina 1. Le parti stabiliscono che il Costo è sufficiente a sostenere il Programma di Ricerca. Le **Università** potranno sottoporre allo Sponsor una revisione del bilancio per richiedere fondi addizionali se lo Sponsor richiede un cambiamento degli ambiti di lavoro del Programma di Ricerca. Lo Sponsor non è obbligato a nessun pagamento eccedente il Costo a meno che non sia altrimenti stabilito per iscritto.



Le **Università** hanno l'autorità di rivedere il Costo di tanto in tanto, a discrezione dei Primi Ricercatori, fintanto che la revisione sia coerente con gli scopi del Progetto.

## 6. Pagamenti

6.1 **Schema.** Lo Sponsor pagherà le **Università** secondo lo schema dei pagamenti riportato a pagina 1.

6.2 **Modalità di pagamento:** Lo Sponsor pagherà tramite bonifico bancario a:

### UniNA

Nome Banca: San Paolo, Banco di Napoli  
Titolare Conto: Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale  
Numero Conto Corrente: 100000300046  
CAB: 03482  
ABI: 01010  
CIN: K  
IBAN Code: IBAN IT97 K010 1003 4821 0000 0300 046

UniNA trasferirà tramite bonifico bancario a:

### UniCAM

Bank Name: Barclays Bank plc  
Branch: 15 Bene't Street  
Address: 15 Bene't Street, Cambridge, CB2 3PZ, UK  
Swift/ABA Code: BARC-GB-22  
IBAN: GB74 BARC 2017 1977 1761 66  
Account Name: University of Cambridge  
Account Code: 77176166 (This is a euro currency account)  
VAT/IVA Tax Number GB 823 8476 09

6.3 **Identificazione del pagamento.** Per l'identificazione di ogni bonifico o il controllo dei pagamenti bisogna indicare il titolo del Progetto del Programma di Ricerca e i nomi dei Primi Ricercatori.

## 7. MATERIALI DI CONSUMO ED ATTREZZATURE

Le **Università** posseggono tutti i materiali di consumo e le attrezzature comprati o fabbricati per effettuare il programma di ricerca.

## 8. Proprietà intellettuali e altri tipi di proprietà

8.1 **Proprietà di tecnologia.** UniNA possiede tutti i diritti e gli interessi, compreso tutti i brevetti, il copyright ed altri diritti di proprietà intellettuale, di tutta la tecnologia sviluppata usando le attrezzature di UniNA e il personale di UniNA ("tecnologia UniNA") nell'ambito di questo accordo. UniCAM possiede tutti i diritti e gli interessi, compreso tutti i brevetti, il copyright ed altri diritti di proprietà intellettuale, di tutta la tecnologia sviluppata usando le attrezzature di UniCAM e il personale di UniCAM ("tecnologia UniCAM") nell'ambito di questo accordo.

Lo Sponsor possiede tutti gli interessi, inclusi tutti i brevetti, il copyright ed altri diritti di proprietà intellettuale, di tutta la tecnologia sviluppata usando le attrezzature dello Sponsor e il personale dello Sponsor ("tecnologia dello Sponsor") nell'ambito di questo accordo. La tecnologia che sarà sviluppata congiuntamente dal personale delle **Università** e da quello dello Sponsor sarà di proprietà congiunta ("Joint Technology").

8.2 **Le Rivelazioni (disclosure).** Le **Università** forniranno allo Sponsor una rivelazione completa, scritta e confidenziale di tutta la tecnologia di UniNA e UniCAM dopo che la stessa è stata ricevuta dall'ufficio di Licenze tecnologiche delle **Università**.



- 8.3 **Licenza di ricerca.** Le **Università** concederanno allo Sponsor una licenza non esclusiva, non trasferibile e libera da diritti di proprietà sulla tecnologia delle **Università**, per scopi interni di ricerca
- 8.4 **Registrazione e spese del brevetto.** Le **Università** possono registrare le applicazioni del brevetto a proprie spese e a propria discrezione o, se lo Sponsor lo richiede, a spese dello Sponsor. Se lo Sponsor sceglie di brevettare la tecnologia delle **Università**, pagherà i costi di registrazione, prosecuzione e mantenimento del brevetto nei propri Stati e in tutti i paesi stranieri.
- 8.5 **Scelta del tipo di brevetto.** Informando per iscritto le **Università** entro tre mesi dalla notizia di "tecnologia brevettabile", Lo Sponsor può scegliere una delle seguenti opzioni:
- (a) **Brevetto non esclusivo.** Un brevetto non esclusivo, non trasferibile (senza diritti di sublicenza), universale e libero da diritti di proprietà in un designato campo d'applicazione per fare, essere fatto, usare e vendere prodotti coperti dalle applicazioni del brevetto in cambio del rimborso delle spese di brevetto. Le **Università** possono, a loro discrezione, interrompere il processo di brevetto o il mantenimento di tutte le invenzioni brevettate dallo Sponsor secondo questa opzione e lo Sponsor da allora in poi non ha ulteriore obbligo di pagare le spese di brevetto; o
- (b) **Brevetto esclusivo** Un brevetto con diritti di proprietà, termine limitato, esclusività e campo di applicazione (conforme ai diritti di terzi, ove ce ne siano), incluso il diritto a sublicenze, in Italia o in qualsiasi altro stato scelto dallo Sponsor (conforme al par. 8.7 di seguito riportato) perché si facciano, siano fatti, si usino e si vendano prodotti coperti dalle applicazioni del brevetto, in cambio dell'accordo dello Sponsor perché si commercializzi diligentemente l'invenzione.
- 8.6 **Termini e condizioni del brevetto** Tutte le licenze commerciali di questa sezione 8 scelte dallo Sponsor sono effettive a partire dalla data che le parti negoziano e firmano in un successivo accordo di autorizzazione che conterrà l'indennità, l'assicurazione e le disposizioni senza-garanzia, oltre che altri termini e condizioni consueti (standard).
- 8.7 **Scelta registrazione all'estero** Lo Sponsor informerà le **Università** sugli altri stati in cui desidera registrare un brevetto in un tempo sufficiente alle **Università** per soddisfare i requisiti legali per i brevetti in quei paesi. Lo Sponsor rimborserà le **Università** per i costi non previsti (out-of-pocket costs) relativi a quelle registrazioni straniere, incluse le tasse per la registrazioni di brevetto, la prosecuzione e il mantenimento.
- 8.8 **Autorizzazioni del copyright.** Le **Università** con ciò concederanno allo Sponsor un diritto e una licenza irrevocabili, libere da proprietà, non trasferibili, non esclusive a usare, riprodurre, visualizzare, distribuire e realizzare tutti i lavori di paternità, compresi i software, per gli scopi interni di ricerca e di sviluppo dello Sponsor. Le **Università** mantengono il diritto a poter pubblicare su riviste specializzate i risultati delle proprie Tecnologie. Lo Sponsor può scegliere (conformemente ai diritti dei terzi, se ce ne sono) di negoziare una licenza non esclusiva o esclusiva, con diritto d'autore per usare, riprodurre, visualizzare, distribuire ed effettuare software di computer e la relativa documentazione per gli scopi commerciali in un campo d'uso specifico. Lo Sponsor deve effettuare la sua scelta entro 3 mesi dalla notizia della scoperta di una tecnologia brevettabile. Il software del computer per cui una richiesta di brevetto viene registrata, è conforme al paragrafo 8.5.
- 8.9 **Assegnazioni.** Le **Università** si impegnano affinché tutti i suoi impiegati, studenti e consulenti che partecipano al Programma di Ricerca saranno obbligati a cedere alle **Università** tutti i loro diritti per le tecnologie soggette a brevetto o a diritto di copyright.

## 9. REPORTS

I Primi ricercatori sottoporranno allo Sponsor un report annuale sullo stato di avanzamento dei lavori (d'ora in poi SAL) e un report annuale finanziario. I report finali,



finanziario e dei SAL, saranno presentati entro novanta giorni dalla data di fine contratto. I report dei SAL ricapitoleranno le realizzazioni del programma di Ricerca e tutti i risultati significativi della ricerca.

## 10. PUBBLICAZIONI

10.1 **Obiettivo.** L'obiettivo di base delle attività di ricerca presso le **Università** sono la creazione di nuova conoscenza e la relativa rapida diffusione per il pubblico benefico. Lo Sponsor fornirà tutta la cooperazione ragionevole alle **Università** nel conseguire questo obiettivo.

10.2 **Revisioni.** Per motivi di politica accademica di base, le **Università** mantengono il diritto di pubblicare liberamente, a propria discrezione, tutti i risultati del Programma di Ricerca. Le **Università** forniranno allo Sponsor una copia di tutti i manoscritti o di altre pubblicazioni quando questi staranno per essere pubblicati. Lo Sponsor può rivedere il manoscritto o la pubblicazione:

(a) Per verificare se le Informazioni Confidenziali dello Sponsor siano state rivelate nella pubblicazione;

(b) Per identificare tecnologie potenzialmente brevettabili così che possano essere compiuti i giusti passi per proteggere le tecnologie; e

(c) Per assicurarsi che i diritti di privacy individuali siano adeguatamente protetti.

10.3 **Commenti.** Lo Sponsor fornirà i suoi commenti, ove ce ne siano, entro 30 giorni dalla ricezione del manoscritto o della pubblicazione. Se nel manoscritto o nella pubblicazione vengono scoperte tecnologie brevettabili, lo Sponsor inviterà tempestivamente le **Università** a fare richiesta di registrare e proseguire con la richiesta di brevetto.

10.4 **Riconoscimento.** Le **Università** daranno allo Sponsor l'opzione di ricevere un riconoscimento nella pubblicazione per la relativa partecipazione al programma di ricerca.

## 11. Cessazione anticipata

Le parti possono terminare questo accordo entro 60 giorni dalla comunicazione scritta. Se questo accordo è terminato prima della data finale, lo Sponsor pagherà il costo ragionevole incontrato dalle **Università** nel proseguimento e nella conclusione del programma di ricerca, incluso il costo del programma di ricerca durante il periodo di svolgimento e quello di tutti gli impegni non-cancellabili fatti prima del termine. Se qualunque allievo delle **Università** è sostenuto da questo accordo (con borsa di studio, ndt), lo Sponsor rimarrà responsabile del costo completo di supporto all'allievo fino alla fine del quarto accademico in cui questo accordo è terminato (si riferisce al completamento del semestre accademico, ndt) Dopo il termine, le **Università** presenteranno una relazione finale di tutti i costi incontrati e di tutti i fondi ricevuti sotto questo accordo. Il rapporto sarà accompagnato da un controllo per i fondi monetari restanti dopo che siano stati pagati i costi ammissibili e gli impegni non-cancellabili.

## 12. AVVISO

Tutti gli avvisi relativi a questo accordo saranno in forma scritta e consegnati attraverso posta, a mano, tramite fax indirizzati alle parti come segue:

### University of Cambridge

Ms Edna Murphy  
Director of Research Services  
Research Services Division  
16 Mill Lane  
Cambridge CB2 1SB  
UK

Telephone: +44-1223 333543  
Email: edna.murphy@rsd.cam.ac.uk  
Web: www.rsd.cam.ac.uk



With Copy to:  
Prof Elizabeth (Lisa) A H Hall  
Professor of Analytical Biotechnology  
Institute of Biotechnology  
University of Cambridge  
Tennis Court Road  
Cambridge, CB2 1QT

Email: [lisa.hall@biotech.cam.ac.uk](mailto:lisa.hall@biotech.cam.ac.uk)

Web: [www.biotech.cam.ac.uk](http://www.biotech.cam.ac.uk)

#### **University of Naples**

Prof. Maurizio De Felice  
Direttore Dipartimento di Biologia Strutturale  
e Funzionale, Università di Napoli, "Federico II"  
Complesso Universitario Monte S' Angelo , Via  
Cinthia 80126, Napoli

Telefono +39 081 679001  
Email: [defelice@unina.it](mailto:defelice@unina.it)

Per conoscenza a  
Prof.ssa Anna Di Cosmo  
Professore di Zoologia  
Dipartimento di Biologia Strutturale e  
Funzionale, Università di Napoli, "Federico II"  
Complesso Universitario Monte S' Angelo , Via  
Cinthia 80126, Napoli

Telefono +39 081 679058  
Email: [dicosmo@unina.it](mailto:dicosmo@unina.it)

#### **Sponsor**

Province of Benevento  
Piazza Castello, 82100 Benevento  
Italy

### **13. PUBBLICITÀ**

13.1 **Nome delle Università.** Lo Sponsor non identificherà le **Università** in alcuna dichiarazione promozionale e non potrà usare il nome di qualsiasi membro delle **Università**, impiegato, o allievo, o qualunque marchio, contrassegno di servizio, denominazione commerciale, o simbolo delle **Università** o ospedali e cliniche delle **Università**, compreso i nomi delle **Università**, a meno che lo Sponsor non abbia ricevuto precedentemente il consenso scritto delle **Università**. Il consenso scritto sarà inviato allo Sponsor entro cinque giorni lavorativi dalla richiesta originale.

13.2 **Nome dello Sponsor.** Le **Università** non identificheranno lo Sponsor in alcuna dichiarazione promozionale, e non potrà usare al contrario il nome di tutti gli impiegati dello Sponsor, o qualunque marchio, contrassegno di servizio, denominazione commerciale, o simbolo dello Sponsor, compreso il nome dello Sponsor, a meno che le **Università** non abbiano ricevuto precedentemente il consenso scritto dello Sponsor. Il consenso scritto sarà inviato allo Sponsor entro cinque giorni lavorativi dalla richiesta originale.

### **14., 15. Materiale fornito dallo Sponsor**

Se lo Sponsor fornisce qualsiasi tipo di materiale, attrezzature, o altra proprietà alle **Università** in relazione al programma di ricerca, le sezioni 14 e 15 dell'appendice 1 sono comprese in questo accordo.

### **16. Forza maggiore**

Le **Università** non sono responsabili per alcun fallimento nell'espletamento di quanto richiesto da questo accordo se il fallimento è causato da circostanze ragionevolmente oltre il controllo delle **Università**, quali agitazioni di lavoro (scioperi, ndt) o controversie di lavoro di qualunque genere, incidenti, il fallimento di qualunque approvazione governativa richiesta per le prestazioni complete, disordini o sommosse civili, atti di aggressione, atti di Dio, energia o altre misure di conservazione, esplosioni, fallimento dei servizi pubblici, guasti meccanici, scarsità di materiali, malattia, furto, o altri casi.

### **17 Ricerca scientifica**



17.1 **Nessuna garanzia.** Lo Sponsor riconosce che il Programma di Ricerca è un'impresa scientifica e, conseguentemente, le **Università** non garantiscono nessun particolare esito o specifico prodotto.

17.2 **Libertà della Ricerca.** Questo accordo non limita la libertà individuale degli individui coinvolti in questo Programma di Ricerca di partecipare a qualsiasi altra ricerca.

## 18. Disposizioni generali

18.1 **Leggi e regolamenti.** UniNA è soggetta a tutte le leggi e regolamenti locali, e statali dell'Italia. UniCAM è soggetta a tutte le leggi e regolamenti locali dell'Inghilterra.

18.2 **Risoluzione delle controversie.** Se si solleverà qualsiasi controversia tra le parti relativa al pagamento dovuto sulla base di questo accordo e (tale controversia, ndr) non può essere risolta attraverso un mutuo accordo dopo un incontro tra le parti, allora la questione andrà all'Arbitrato. L'Arbitrato si terrà in Italia, o in qualche altro luogo scelto da entrambe le parti.

18.3 **Assegnazione** (Meglio in termine legale "Cessione", ndr). Né l'una né l'altra parte può assegnare (trasferire o cedere, ndr) questo accordo senza un precedente consenso scritto dell'altra parte.

18.4 **Divisibilità.** Se alcune disposizioni di questo accordo diventano o sono dichiarate illegali, non valide, o inapplicabili le disposizioni saranno separate da questo accordo e valutate per essere cancellate da questo accordo. Se la cancellazione altera sostanzialmente la base di questo accordo, le parti negozieranno in buona fede per emendare tali disposizioni di questo accordo e per dare seguito all'intenzione originale delle parti.

18.5 **Contraenti indipendenti.** Le **Università** e lo Sponsor sono contraenti indipendenti e né l'uno, né l'altro è un agente o un socio dell'altro o è in rapporti di joint venture con l'altro.

18.6 **Legge vigente.** Questo accordo è governato dalle leggi Italiane e dell'Inghilterra e del Galles. Tutte le azioni legali che coinvolgono questo accordo o il programma di ricerca saranno giudicate in Inghilterra ed in Italia.

18.7 **Termini prevalenti.** In caso di qualsiasi contraddizione fra i termini di questo accordo ed i documenti riferiti o compresi in questo accordo, prevalgono i termini di questo accordo.

18.8 **Accordo completo.** Questo accordo rappresenta l'accordo completo e l'intesa fra le parti riguardo al relativo argomento. Esso sostituisce tutte le discussioni, le dichiarazioni o gli accordi precedenti o contemporanei delle parti, sia scritti che orali, per quanto riguarda questo argomento.

18.9 **Emendamenti o cambiamenti.** Gli emendamenti o i cambiamenti a questo accordo devono essere in forma scritta e firmati dai rappresentanti autorizzati di ambo le parti.

[firme alla pagina anteriore]



## Appendice 1

### 19 Risarcimento

19.1 Obblighi delle parti. Lo Sponsor risarcirà, difenderà e giudicherà inoffensive le **Università**, i loro rispettivi amministratori, i direttori, gli impiegati, gli agenti, i subappaltatori e gli allievi (d'ora in poi "Indemnitees") da qualsiasi responsabilità, danno, perdita o spesa (incluse le ragionevoli spese e tasse legali per le controversie) in cui incorreranno o che saranno imposte agli Indemnitees o a chiunque di loro sia in relazione con tutti i reclami, cause, azioni, richieste, o giudizi che si solleveranno o saranno connessi con questo accordo o con la ricerca espletata sulla base di questo accordo, eccetto nei casi in cui la responsabilità sia dovuta a grossa negligenza e ostinata cattiva condotta delle **Università**.

19.5 Sopravvivenza. Le disposizioni di questa clausola sopravvivranno al termine di questo accordo.

### 20 Assicurazione

20.1 **Copertura delle Università.** Le **Università** effettueranno l'assicurazione di compensazione dei lavoratori o altre coperture assicurative per i suoi impiegati, come richiesto dalla legge, ed effettueranno l'assicurazione che riguarda la relativa responsabilità sotto questo accordo.

20.2 **Copertura dello Sponsor.** Lo Sponsor stipulerà ed effettuerà, per la durata di questo accordo, un'assicurazione di responsabilità comprensiva e di responsabilità del prodotto al massimale del limite di assicurazione dello Sponsor con un'assicurazione stimabile e finanziariamente sicura.

20.3 **Copertura primaria.** L'assicurazione dello Sponsor costituirà la copertura primaria. L'assicurazione delle **Università** saranno eccedenti e non contributorie.

20.4 **Copertura continua.** Se l'assicurazione dello Sponsor è scritta sulla base di una rivendicazione fatta, lo Sponsor fornirà la copertura necessaria ad assicurare una copertura continua e ininterrotta di tutti i reclami, inclusi quelli fatti dopo che la polizza è scaduta o è terminata.



## EXHIBIT A

Titolo del progetto: ***Sviluppo di nuovi biosensori a controllo remoto per il monitoraggio delle acque***

Primo Ricercatore: Prof. Anna Di Cosmo, Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale, Università di Napoli

Prof. Lisa Hall, University of Cambridge

Co-ricercatore: Dr. Carlo Di Cristo, Dipartimento di Scienze Biologiche ed Ambientali, Università del Sannio, Benevento

Data d'inizio: Luglio 2007

Data finale: un anno più tardi

### **Descrizione**

L'approccio della ricerca sarà basato sull'ingegnerizzazione di proteine marine per analizzare alcuni inquinanti marini. La tecnologia di misurazione proposta si baserà su un metodo ottico e, pertanto, il programma di ricerca sarà centrato sull'ingegnerizzazione di proteine contenente cromofori e fluorofori capaci di tradurre l'informazione riguardante i livelli di alcuni ioni (per esempio, fosfato), inquinanti o PHC. Il principio sarà centrato sulla fusione e la mutagenesi sito diretta di proteine marine fluorescenti con proteine di legame o domini di legame, seguita dall'ingegnerizzazione chimica della proteina "innaturale" per consentirle un'emissione fluorescente molto brillante, attraverso il trasferimento di energia risonante.

Le proteine fluorescente sono strumenti analitici utili a causa del fluoroforo intrinseco alla loro sequenza proteica. Tale proprietà significa che possono essere utilizzate senza bisogno di cofattori o substrati, offrendo di conseguenza una buona base per un sistema di rilevamento a distanza. Nuove varianti fluorescenti sono costantemente prodotte: quelle che sono stabili a pH estremi; quelle che sono più brillanti; quelle che cambiano colore persino nel tempo o in risposta all'esposizione ai raggi UV. Comunque, il fulcro di questo programma verso una proteina ingegnerizzata che traduca l'analita non è stato ancora raggiunto.

Per raggiungere l'obiettivo di un biosensore proteico di trasduzione integrato, il lavoro di ricerca nell'anno prossimo sarà incentrato sulla prima fase di progettazione ed ingegnerizzazione della proteina.

Il lavoro di ricerca ha diverse componenti:

A. Il gruppo della Prof. Lisa Hall ha prodotto certi mutanti della proteina fluorescente monomerică rossa mRFP1, che ha mutazioni a singolo punto che forniscono un punto di accesso per il trasferimento di energia fluorescente al fluoroforo. La prima RFP è stata la DsRed (ora disponibile in commercio – Clontech), derivata da una proteina simile alla GFP dell'anemone di mare Indo-Pacifico, *Discosoma striata*. DsRed è utile per la sua brillantezza, la sua stabilità nei confronti delle variazioni di pH e la resistenza al fotosbiancamento. Nonostante questi vantaggi della DsRed, non è adatta alle applicazioni analitiche proposte. La struttura



cristallina della DsRed mostra che essa è un tetramero obbligato. Di conseguenza, non può essere usata come proteina di fusione. DsRed ha anche una maturazione lenta e, a volte, incompleta.

D'altro canto, i mutanti del gruppo della Hall sono basati sulla RFP monomerica (mRFP). La struttura monometrica della RFP *wild type* è una  $\beta$ -botte a 11 filamenti che circonda un'elica distorta. L' $\alpha$ -elica breve e distorta tappa ciascuna estremità della botte formando un cilindro quasi perfetto definito  $\beta$ -lattina. Il cromoforo è legato covalentemente alla spina dorsale dell'elica centrale (Gln-Tyr-Gly) e, in tal modo, è localizzato entro alcuni Angstrom dal centro geometrico della struttura 3D. L'avvolgimento cilindrico della RFP sembra adattato idealmente per la sua funzione. I foglietti del foglio sono impaccati strettamente l'uno all'altro in modo da prevenire l'accesso della massa di solvente al fluoroforo e la dissipazione di energia dal cromoforo attraverso l'isomerizzazione è mantenuta al minimo, spiegando il ridotto quanto yield osservato dalla molecola.

Il primo obiettivo della ricerca è ingegnerizzare il core della trasduzione che fornirà l'elemento di segnalazione del biosensore:

1. Saranno preparati i mutanti mRFP S131C, A145C e T202C. Queste mutazioni saranno selezionate osservando la struttura della proteina, per evitare la distruzione dell'avvolgimento e della struttura della  $\beta$ -botte. A145C e T202C sono particolarmente vicine al fluoroforo, offrendo la potenzialità di regolare la fluorescenza o direttamente o attraverso la FRET, mentre S131C è posizionato più lontano per fornire un punto di accesso per la trasduzione con la proteina di legame o il ligando di legame.

2. Preventivamente sarà necessario legare covalentemente fluorofori e quantum dots al residuo di cisterna mutato in mRFP, per poi osservare e caratterizzare la FRET con la proteina cromoforo. La proteina ibrido fornirà il trasduttore per il biosensore.

3. Il gruppo della Prof. Anna Di Cosmo ha accesso a certe proteine marine e identificherà proteine di legame di origine marina e ligandi di legame adatti. A questo punto, si opererà la fusione con la mRFP preparata sopra.

I domini di legame dell'analita più adatti a progettare un biosensore dei contaminanti marini potrebbero essere i seguenti:

- a) il dominio di legame dei facilitatori della diffusione dei cationi (CAD), una classe di trasportatori di metalli ubiquitari capaci di legare cationi metallici, come rame, ferro, zinco, cobalto, ecc.;
- b) il dominio di legame dei recettori per l'estradiolo, che è stato dimostrato possono legare composti xenobiotici, come i derivati del fenolo, sostanze collegate al DDT, ecc.;
- c) il dominio di legame del recettore degli idrocarburi arilici (AhR), che lega numerosi contaminanti ambientali, comprese le diossine, i dibenzofurani e i bifenili policlorurati (PCBs).



Il gruppo della Prof. Di Cosmo condurrà una vasta ispezione del database per identificare le proteine menzionate sopra in animali marini il cui genoma sia stato sequenziato ed annotato, come l'ascidia *Ciona intestinalis*, l'echinoderma *Strongylocentrotus purpuratus*, il pesce zebra *Danio rerio*, o il cui trascrittoma sia disponibile, come il mollusco *Aplysia californica*. Tali animali sono regolarmente stabulati nel laboratorio della Prof. Di Cosmo.

4. Laddove adeguate informazioni sul sito di legame siano conosciute, sarà esplorata una strategia alternativa d'innesto nella mRFP (per esempio, inserendo intorno alla S131C).

5. Saranno esplorate la mutazione della proteina di fusione e l'ingegnerizzazione dei siti del reporter per la FRET per il fluoroforo e la modificazione QD.

6. Le proteine ibridi candidate saranno selezionate per testare l'acqua salata.



## GLOBAL RESEARCH AGREEMENT

This Agreement is made between: The Province of Benevento ("Sponsor") and The Trustees of University of Naples Federico II, Italy ("UniNA"), and The Chancellor, Masters and Scholars of the University Of Cambridge, The Old Schools, Trinity Lane, Cambridge CB2 1TN, UK, ("UniCAM"), an institution of higher education having powers under the laws of England and Wales. UniNA and UniCAM together referred to as "Universities"

Project Title: **Development of new remotely controlled biosensors for water monitoring**

Principal Investigators: Prof Anna Di Cosmo Department of Structural and Functional Biology of University of Naples, "Federico" and Prof' Lisa Hall of University of Cambridge

Co-Investigator: Dr. Carlo Di Cristo, Department of Biological and Environmental Science, University of Sannio, Benevento

Effective Date: July 2007

End Date: One year later

### Payment Schedule in Euros (subdivided as €150,000 UniNA, €150,000 UniCAM):

July 2007: €150,000 (€ 75,000 UniNA and € 75,000 UniCAM)

January 2008 : € 150,000 (€ 75,000 UniNA and € 75,000 UniCAM)

**Total Cost: € 300,000 (EUR)**

Unused funds at the end of the project period will be returned to the Sponsor after the final financial report is completed.

The following authorized party representatives have executed this Agreement, including all its terms and conditions.

### Province of Benevento

Signature \_\_\_\_\_

Name On. Carmine Nardone

Title Presidente della Provincia di Benevento

Date \_\_\_\_\_

### Trustees of University of Naples

Signature \_\_\_\_\_

Name Prof. Maurizio De Felice

Title Direttore del Dipartimento di Biologia Strutturale e funzionale  
Università di Napoli, "Federicoll"

Date \_\_\_\_\_

### The Chancellor, Masters and Scholars of the University Of Cambridge

Signature \_\_\_\_\_

Name Ms Helen Atkinson

Title Pre-Award Services Manager

Date \_\_\_\_\_



## 1. DEFINITIONS

1.1 "Research Program" means the research to be performed as set forth in Exhibit A.

1.2 "Confidential Information" means, confidential, scientific, business or financial information that is provided in written form and clearly marked as Confidential provided that such information:

(a) is not publicly known or available from other sources who are not under a confidentiality obligation to the source of the information;

(b) has not been made available by its owners to others without a confidentiality obligation;

(c) is not already known by or available to the receiving party without a confidentiality obligation;

(d) is not independently developed by the receiving party; or

(e) does not relate to potential hazards or cautionary warnings associated with the performance of the Research Program, or is not required to be disclosed under operation of law.

1.3 "Cost" means all direct and indirect costs incurred by Universities in conducting the Research Program up to the amount indicated on Page 1.

1.4 "Technology" means all tangible materials, inventions, works of authorship, software, information, and data conceived or developed in the performance of the Research Program and funded under this Agreement.

## 2. BACKGROUND

2.1 **Research Program.** Universities have valuable experience, skill, and ability in the research described in Exhibit A, Research Program, which is incorporated and made part of this Agreement.

2.2 **Objectives.** The performance of the Research Program is of mutual interest to Sponsor and Universities, and is consistent with the instructional, scholarship, and research objectives of Universities as non-profit, tax-exempt, educational institutions.

2.3 **Performance.** Universities will use reasonable efforts to perform the Research Program.

## 3. PRINCIPAL INVESTIGATORS

3.1 **Identity.** The Principal Investigators for the performance and supervision of the Research Program are the person identified on Page 1.

3.2 **Change.** If for any reason the Principal Investigators cannot conduct or complete the Research Program, Universities will appoint a successor, subject to the approval of Sponsor. If the parties cannot agree on a successor, either party may terminate this Agreement in accord with the terms of Section 11. EARLY TERMINATION.

## 4. PERIOD OF PERFORMANCE

The Agreement is effective as of the Effective Date and terminates as of the End Date.

## 5. COSTS

5.1 **Designation.** This Agreement is designated as: **Fixed-Price Agreement**

5.2 **Fixed-Price Agreement.** Sponsor will pay Universities the Cost indicated on Page 1. The parties estimate that the Cost is sufficient to support the Research Program. Universities may submit to Sponsor a revised budget requesting additional funds if Sponsor requests a change in the Research Program scope of work. Sponsor will not be liable for any payment in excess of the Cost except on Sponsor's written agreement. Universities have the authority to re-budget costs at the discretion of the Principal Investigator, as long as the re-budgeting is consistent with the goals of the Project.

## 6. PAYMENT

6.1 **Schedule.** Sponsor will pay Universities in accord with the Payment Schedule on Page 1.



6.2 **Payment Information.** Sponsor will pay by wire transfer to:

**UniNA**

Bank Name: San Paolo, Banco di Napoli  
Titolare Conto: Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale  
Account Code: 100000300046  
CAB: 03482  
ABI: 01010  
CIN: K  
IBAN Code: IBAN IT97 K010 1003 4821 0000 0300 046

UniNA will wire transfer half of the grant to:

**UniCAM**

Bank Name: Barclays Bank plc  
Branch: 15 Bene't Street  
Address: 15 Bene't Street, Cambridge, CB2 3PZ, UK  
Swift/ABA Code: BARC-GB-22  
IBAN: GB74 BARC 2017 1977 1761 66  
Account Name: University of Cambridge  
Account Code: 77176166 (This is a euro currency account)  
VAT/IVA Tax Number GB 823 8476 09

6.3 **Payment Identification.** For purposes of identification each wire or check payment must refer to the Research Program project title, the Agreement number, and the name of the Principal Investigators.

**7. EXPENDABLES AND EQUIPMENT**

Universities own all expendables and equipment purchased or fabricated to perform the Research Program.

**8. INTELLECTUAL AND OTHER PROPERTY**

8.1 **Ownership of Technology.** UniNA own the entire right, title, and interest, including all patents, copyrights, and other intellectual property rights, in and to all Technology developed using UniNA facilities and by UniNA personnel ("UniNA Technology") under this Agreement. UniCAM own the entire right, title, and interest, including all patents, copyrights, and other intellectual property rights, in and to all Technology developed using UniCAM facilities and by UniCAM personnel ("UniCAM Technology") under this Agreement. Sponsor owns all interests, including all patents, copyrights, and other intellectual property rights, in and to all Technology developed using Sponsor facilities and by Sponsor personnel under this Agreement ("Sponsor Technology"). Technology that is jointly developed by Universities and Sponsor personnel will be jointly owned ("Joint Technology").

8.2 **Disclosure.** Universities will provide Sponsor with a complete, written, confidential disclosure of any UniNA and UniCAM Technology after the disclosure is received by the Universities Office of Technology Licensing.

8.3 **Research License.** Universities hereby grant Sponsor a non-exclusive, non-transferable, royalty-free license to Universities Technology for internal research purposes.

8.4 **Patent Filing and Expenses.** Universities may file patent applications at its own discretion and expense, or at the request of Sponsor at Sponsor's expense. If Sponsor elects to license Universities Technology, Sponsor will pay for the costs of patent filing, prosecution and maintenance in the United States and any foreign country. If both UniNA and UniCAM develop and therefore own similar Technology, Universities may discuss between them which organisation will take the primary responsibility for patents and licenses, based on their relative intellectual input to the Technology.



**8.5 License Election.** By giving written notice to Universities within 3 months after notice of patentable Universities Technology, Sponsor may elect one of the following alternatives:

(a) **Non Exclusive License.** A nonexclusive, nontransferable (without the right to sublicense), worldwide, royalty-free license in a designated field of use to make, have made, use, and sell products covered by the patent application in exchange for reimbursement of patent expenses. Universities may at its option, discontinue patent prosecution or maintenance of any invention licensed to Sponsor under this alternative, and Sponsor thereafter has no further obligation to pay patent expenses; or

(b) **Exclusive License.** A royalty-bearing, limited-term, exclusive, field-of-use license (subject to third-party rights, if any), including the right to sublicense, in Italy or any other country elected by Sponsor (subject to Paragraph 8.8 below) to make, have made, use, and sell products covered by the patent application, in exchange for Sponsor's agreement to diligently commercialize the invention.

**8.6 License Terms and Conditions.** All commercial licenses of this Section 8 elected by Sponsor are effective as of the date the parties negotiate and sign a subsequent license agreement, which will contain indemnity, insurance, and no-warranty provisions, in addition to other customary terms and conditions.

**8.7 Foreign-Filing Election.** Sponsor will notify Universities of those other countries in which it desires a license in sufficient time for Universities to satisfy the patent-law requirements of those countries. Sponsor will reimburse Universities for out-of-pocket costs related to those foreign filings, including patent filing, prosecution, and maintenance fees.

**8.8 Copyright Licenses.** Universities hereby grant Sponsor an irrevocable, royalty-free, non-transferable, nonexclusive right and license to use, reproduce, display, distribute, and perform any works of authorship, including software, for Sponsor's internal research and development purposes. Universities retain the right to make academic publication of their own Technology. Sponsor may elect to negotiate a nonexclusive or exclusive (subject to third party rights, if any) royalty-bearing license to use, reproduce, display, distribute and perform computer software and its documentation for commercial purposes in a designated field of use. Sponsor must elect within 3 months of notice of Technology disclosure of copyrightable material. Computer software for which a patent application is filed is subject to Paragraph 8.5.

**8.9 Assignment.** Universities represent that all of its employees, students, and consultants who participate in the Research Program will be obligated to assign to Universities all their rights in patentable or copyrightable Technology.

## **9. REPORTS**

The Principal Investigators will submit a semestral progress report and a semestral financial report to Sponsor. A final progress report and financial report will be submitted within 90 days of the End Date. The progress reports will summarize the Research Program accomplishments and all significant research findings.

## **10. PUBLICATION**

**10.1 Objective.** The basic objective of research activities at Universities is the generation of new knowledge and its expeditious dissemination for the public's benefit. Sponsor will provide all reasonable cooperation with Universities in meeting this objective.

**10.2 Review.** As a matter of basic academic policy, Universities retain the right at its discretion to publish freely any results of the Research Program. Universities will provide Sponsor with a copy of any manuscript or other publication at the time it is submitted for publication. Sponsor may review the manuscript or publication:

(a) To ascertain whether Sponsor's Confidential Information would be disclosed by the publication;

(b) To identify potentially patentable Technology so that appropriate steps may be taken to protect the Technology; and



(c) To confirm that the privacy rights of individuals are adequately protected.

10.3 **Comments.** Sponsor will provide comments, if any, within 30 days of receiving the manuscript or publication. If patentable Technology is disclosed in the manuscript or publication, Sponsor will promptly advise Universities whether it requests Universities to file and prosecute a patent application.

10.4 **Acknowledgment.** Universities will acknowledge sponsorship of the Research Program in an appropriate publication.

## 11. EARLY TERMINATION

Either party may terminate this Agreement upon 60 days' written notice. If this Agreement is terminated before the End Date, Sponsor will pay the reasonable cost incurred by Universities in winding down and terminating the Research Program, including the Cost of the Research Program during the wind-down period and all costs and non-cancellable commitments made before termination. If any Universities student is supported under this Agreement, Sponsor will remain responsible for the full cost of the student support through the end of the academic quarter in which this Agreement is terminated. After termination, Universities will submit a final report of all Costs incurred and all funds received under this Agreement. The report will be accompanied by a check for funds remaining after allowable Costs and non-cancellable commitments have been paid.

## 12. NOTICE

Any notices given under this Agreement will be in writing and delivered by mail, by hand, or by facsimile, addressed to the parties as follows:

### University of Cambridge

Ms Edna Murphy  
Director of Research Services  
Research Services Division  
16 Mill Lane  
Cambridge CB2 1SB  
UK

Telephone: +44-1223 333543  
Email: edna.murphy@rsd.cam.ac.uk  
Web: www.rsd.cam.ac.uk

With Copy to:  
Prof Elizabeth (Lisa) A H Hall  
Professor of Analytical Biotechnology  
Institute of Biotechnology  
University of Cambridge  
Tennis Court Road  
Cambridge, CB2 1QT

Email: lisa.hall@biotech.cam.ac.uk  
Web: www.biotech.cam.ac.uk

### University of Naples

Prof. Maurizio De Felice  
Direttore Dipartimento di Biologia Strutturale  
e Funzionale, Università di Napoli, "Federico II"  
Complesso Universitario Monte S' Angelo, Via  
Cinthia 80126, Napoli

Telefono +39 081 679001  
Email: defelice@unina.it

Per conoscenza a  
Prof.ssa Anna Di Cosmo  
Professore di Zoologia  
Dipartimento di Biologia Strutturale e  
Funzionale, Università di Napoli, "Federico II"  
Complesso Universitario Monte S' Angelo, Via  
Cinthia 80126, Napoli

Telefono +39 081 679058  
Email: dicosmo@unina.it

### Sponsor

Province of Benevento  
Piazza Castello, 82100 Benevento  
Italy

## 13. PUBLICITY



13.1 **Universities' Name.** Sponsor will not identify Universities in any promotional statement, or otherwise use the name of any Universities faculty member, employee, or student, or any trademark, service mark, trade name, or symbol of Universities or Universities College and Clinics, including the Universities name, unless Sponsor has received Universities prior written consent. A written decision will be sent to the Sponsor within 5 business days of Sponsors original request.

13.2 **Sponsor's Name.** Universities will not identify Sponsor in any promotional statement, or otherwise use the name of any Sponsor employee, or any trademark, service mark, trade name, or symbol of Sponsor, including Sponsor's name, unless Universities has received Sponsor's prior written consent. A written decision will be sent to the Sponsor within 5 business days of Sponsors original request.

#### **14., 15. MATERIAL PROVIDED BY SPONSOR**

If Sponsor provides any materials, equipment, or other property to Universities in connection with the Research Program, Sections 14 and 15 of Appendix 1 are incorporated into this Agreement.

#### **16. FORCE MAJEURE**

Universities are not liable for any failure to perform as required by this Agreement if the failure to perform is caused by circumstances reasonably beyond Universities control, such as labour disturbances or labour disputes of any kind, accidents, failure of any governmental approval required for full performance, civil disorders or commotions, acts of aggression, acts of God, energy or other conservation measures, explosions, failure of utilities, mechanical breakdowns, material shortages, disease, theft, or other occurrences.

#### **17. SCIENTIFIC RESEARCH**

17.1 **No Guarantee.** Sponsor acknowledges that the Research Program is a scientific undertaking and, consequently, Universities will not guarantee any particular outcome or specific yield.

17.2 **Freedom of Research.** This Agreement does not limit the freedom of individuals participating in this Research Program to engage in any other research.

#### **18. GENERAL PROVISIONS**

18.1 **Laws and Regulations.** UniCAM is subject to the laws and regulations of England. UniNA is subject to the laws and regulations of Italy.

18.2 **Dispute Resolution.** If any dispute arises between the parties in connection with payments due under this Agreement and it cannot be resolved by mutual agreement after meetings between the parties, then the matter will go to Arbitration. The Arbitration will be held in Italy, or at some other mutually agreeable location.

18.3 **Assignment.** Neither party may assign this Agreement without the prior written consent of the other party.

18.4 **Severability.** If any provision of this Agreement becomes or is declared illegal, invalid, or unenforceable, the provision will be divisible from this Agreement and deemed to be deleted from this Agreement. If the deletion substantially alters the basis of this Agreement, the parties will negotiate in good faith to amend the provisions of this Agreement to give effect to the original intent of the parties.

18.5 **Independent Contractors.** Universities and Sponsor are independent contractors and neither is an agent, joint venturer, or partner of the other.

18.6 **Governing Law.** This Agreement is governed by the laws of England and Wales. Any legal action involving this Agreement or the Research Program will be adjudicated in England.

18.7 **Prevailing Terms.** In the event of any inconsistency between the terms of this Agreement and the documents referenced or incorporated into this Agreement, the terms of this Agreement prevail.

18.8 **Entire Agreement.** This Agreement represents the entire agreement and



understanding between the parties with respect to its subject matter. It supersedes all prior or contemporaneous discussions, representations, or agreements, whether written or oral, of the parties regarding this subject matter.

18.9 **Amendments or Changes.** Amendments or changes to this Agreement must be in writing and signed by the parties' authorized representatives.

[Signatures on front page]



## Appendix 1

### 14. INDEMNIFICATION

14.1 **Duties of the parties.** Sponsor will indemnify, defend, and hold harmless Universities, their respective trustees, directors, employees, agents, subcontractors, and students ("Indemnitees") from any liability, damage, loss, or expense (including reasonable attorneys' fees and expenses of litigation) incurred by or imposed upon the Indemnitees or any one of them in connection with any claims, suits, actions, demands, or judgments arising out of or connected with this Agreement or the research done under this Agreement, except to the extent that the liability is due to the gross negligence and willful misconduct of Universities.

14.2 **Survival.** The provisions of this clause will survive termination of this Agreement.

### 15. INSURANCE

15.1 **Universities Coverage.** Universities will maintain Employers Liability Compulsory insurance or other coverage on its employees as required by law, and will maintain insurance covering its liability under this Agreement.

15.2 **Sponsor Coverage.** Sponsor will procure and maintain during the term of this Agreement comprehensive liability and product liability insurance to the full amount of Sponsor insurance limits with a reputable and financially secure insurance carrier.

15.2 **Primary Coverage.** Sponsor's insurance will be primary coverage. Universities insurance will be excess and non-contributory.

15.3 **Continued Coverage.** If Sponsor's insurance is written on a claims-made basis, as opposed to an occurrence basis, Sponsor will purchase the coverage necessary to ensure continued and uninterrupted coverage of all claims, including those made after the policy expires or is terminated.



## EXHIBIT A

Principal Investigators: Prof' Anna Di Cosmo Department of Structural and Functional Biology University of Naples, "Federicoll" and Prof' Lisa Hall of University of Cambridge  
Co-Investigator: Dr. Carlo Di Cristo, Department of Biological and Environmental Science, University of Sannio, Benevento  
Effective Date: July 2007  
End Date: (one year later)

### Description

The research approach will be based on the engineering of marine proteins to perform analysis of certain marine pollutants. The proposed measurement technology will be based on an optical method and therefore the research programme will be focussed on the engineering of proteins containing chromophores and fluorophores able to transduce information concerning the levels of certain ions (eg phosphate), pollutants or PCHs. The principle will be centred on the fusion and site directed mutagenesis of fluorescent marine proteins together with analyte binding proteins/ligands, followed by chemical engineering of the 'unnatural' protein to enable a highly bright fluorescent output, via resonant energy transfer.

Fluorescent proteins are useful analytical tools, due to their intrinsic fluorophores within the protein sequence. This property means that they can be used without the need for cofactors or substrates, thereby offering a good basis for a remote sensing system. New fluorescent variants are constantly being produced: those that are stable at extremes of pH; those that are brighter; those that even change colour over time or in response UV exposure. However, the focus of this programme towards a fully engineered analyte transducing protein has not yet been achieved.

To achieve the goal of an integrated proteic transduction biosensor, the research work in the next year will be focussed on the first step of protein design and engineering.

The research work has several components:

A. Prof. Lisa Hall's team have produced certain mutants of the monomeric red fluorescent protein mRFP1, that have single point mutations that give access point for fluorescent energy transfer to the fluorophore. The first RFP was DsRed (now available commercially - Clontech), derived from a native GFP-like protein of the Indo-Pacific sea anemone, *Discosoma striata*. DsRed is useful due to its brightness, its stability against pH change and its resistance to photobleaching. Despite these advantages of DsRed, it is unsuitable for the analytical applications proposed. The crystal structure of DsRed shows it to be an obligate tetramer. Consequently, it cannot be used as a fusion protein. DsRed is also has slow and sometimes incomplete maturation.

On the other hand, the Hall group mutants are based on the monomeric RFP (mRFP). The monomeric structure of wild-type RFP is an 11-stranded  $\beta$ -barrel surrounding a distorted helix. The short, distorted  $\beta$ -helix caps each end of the barrel forming a near perfect cylinder called a  $\beta$ -can. The chromophore is covalently linked to the backbone of the central helix (Gln-Tyr-Gly) and so located within a few Angstroms of the geometric centre of the 3D structure. RFP's cylindrical fold seems ideally suited for its function. The strands of sheet are tightly fitted to each other so as to prevent access of bulk solvent to the chromophore and dissipation of energy from the chromophore via isomerization is kept to a minimum, explaining the reduced quantum yield observed by the molecule.

The first goal of the research is to engineer the transduction core that will provide the signaling element for the biosensor:



1. Mutant mRFP S131C, A145C and T202C will be prepared. These mutations were selected by viewing the structure of the protein, to avoid disruption of the folding and structure of the  $\beta$ -barrel. A145C and T202C are particularly close to the fluorophore, providing potential to tune the fluorescence either directly or via FRET, whilst S131C is positioned further away to provide an access point for transduction with the binding protein or binding ligand.

2. The principal step behind this is to covalently attach fluorophores and quantum dots to the mutated cysteine residue in mutant-mRFP, then to observe and characterise FRET with the protein chromophore. This hybrid protein will provide the transducer for the biosensor.

3. Prof. Anna Di Cosmo's team have access to certain marine proteins and will identify suitable marine origin binding proteins and binding ligands. The fusion with the mRFPs prepared above will then be prepared.

The analyte binding domains more suitable to design a biosensor of marine contaminants could be the following:

- a) the binding domain of cation diffusion facilitation (CAD) transporters, which are a class of ubiquitous metal transporters able to bind metal cations, such as copper, iron, zinc, cobalt, etc.;
- b) the binding domain of estradiol receptors, which has been shown to bind xenobiotic compounds, such as phenol derivatives, DDT-related substances, etc.;
- c) the binding domain of aryl hydrocarbon receptor (AhR), which binds numerous environmental contaminants, including dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls (PCBs).

Prof. Anna Di Cosmo's team will perform an extensive database searching to identify the aforementioned proteins in marine animals whose genome has been sequenced and annotated, such as the ascidian *Ciona intestinalis*, the echinoderm *Strongylocentrotus purpuratus*, the zebrafish *Danio rerio*, or whose transcriptome is available, such as the mollusk *Aplysia californica*. Such animals are regularly stabulated in Prof. Di Cosmo's lab.

4. Where adequate information of the binding site is known, an alternative strategy of grafting to the mRFP (eg by insert around S131C) will be explored.

5. Mutation of the fused protein and engineering of reporter FRET sites for fluorophore and QD modification will be explored.

6. Candidate hybrid proteins will be selected for salt water testing.