

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 1/17

OGGETTO: <b>Convenzione per attività di ricerca in conto terzi con l'Azienda Chiesi Farmaceutici</b>			
N. o.d.g.: 06/01	Rep. n. 111/2015	Prot. n. 13187	UOR: Servizio Ricerca e Relazioni internazionali

Nominativo	F	C	A	As
Vilberto STOCCHI	X			
Massimo BERLONI	X			
Vittorio LIVI				X
Tiziana PRIMORI				X
Massimo BALDACCI	X			
Bonita CLERI	X			

Nominativo	F	C	A	As
Tonino PENCARELLI	X			
Stefano PAPA	X			
Mary Cruz BRAGA	X			
Giuseppe DE LORENZO	X			
Chiara SISTI	X			

**Legenda:** (F - Favorevole) - (C - Contrario) - (A - Astenuto) - (As - Assente)

Partecipa il Direttore Generale Dott. Alessandro Perfetto; è assente giustificato il Pro-Rettore Vicario Prof. Giorgio Calcagnini.

Collegio dei Revisori dei conti			
Nome	Pres.	Ass.g.	Ass.
Dott.ssa Maria Luisa DE CARLI, Presidente		X	
Dott.ssa Gerardina MAIORANO		X	
Dott. Vincenzo GALASSO		X	

Ai sensi dell'Art. 66 del D.P.R. 11 luglio 1980, n. 382, le Università, purché non vi osti lo svolgimento della loro funzione scientifica e didattica, possono eseguire attività di ricerca e consulenza stabilite mediante contratti e convenzioni con enti pubblici e privati.

Con delibera del Consiglio del Dipartimento di Scienze Biomolecolari (DISB) n. 22/2015/DISB del 1 aprile 2015 è stata approvata la convenzione per attività di ricerca in conto terzi con l'Azienda Chiesi Farmaceutici.

Occorre richiedere pertanto l'approvazione da parte del CdA della suddetta convenzione.

Il Consiglio di Amministrazione

- Visto lo Statuto della Università degli Studi di Urbino Carlo Bo emanato con D.R. n. 138/2012 del 2 aprile 2012 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 89 del 16 aprile 2012
- visto l'art. 66 del D.P.R. 11 luglio 1980, n. 382;
- visto il Regolamento per attività conto terzi emanato con D.R. n. 452 del 7 ottobre 2011;
- visto l'art. 68 del Regolamento di Amministrazione e Contabilità, emanato con D.R. n. 276 del 26 giugno 2013 ;
- vista la delibera n. 22/2015/DISB del Consiglio del Dipartimento di Scienze Biomolecolari (DISB) del 1 aprile 2015;
- considerato che l'attività prevista dalla convenzione non ostacola lo svolgimento dell'attività del Dipartimento di Scienze Biomolecolari (DISB) ed è pienamente compatibile con le attività proprie del dipartimento;
- sentito il Direttore Generale;

delibera

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 2/17

di approvare la convenzione per attività di ricerca in conto terzi con l'Azienda Chiesi Farmaceutici sul seguente tema: *Neuroprotective effect of melatonin in rat hippocampus organotypic slice cultures subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD)*, nel testo sotto riportato:

**CONTRATTO DI RICERCA**

**Chiesi Farmaceutici S.p.A.** (di seguito "CHIESI"), con sede in Via Palermo 26/A, Parma, Codice Fiscale e Partita IVA n. 01513360345, in persona del suo Legale Rappresentante Dr. Paolo Chiesi, (di seguito "CHIESI" indistintamente, come "Parte")

**E**

**L'Università degli studi di Urbino Carlo Bo, Dipartimento di Scienze Biomolecolari**, con sede a Urbino, in via Saffi 2 rappresentato dal Direttore del Dipartimento di Scienze Biomolecolari Prof. Orazio Cantoni autorizzato alla stipula del presente Contratto con deliberazione n. 22/2015 del Consiglio di Dipartimento dell'11/02/2015, (di seguito "UNIVERSITÀ" o, indistintamente, come "Parte"; collettivamente indicate come le "Parti").

**PREMESSO CHE:**

- (A) CHIESI intende affidare all'UNIVERSITÀ – la quale opera *ratione materiae* ai fini dell'esecuzione del presente Contratto attraverso il Dipartimento di Scienze Biomolecolari (di seguito indicato come "Dipartimento") – l'esecuzione della Ricerca (come di seguito definita);  
(B) l'UNIVERSITÀ, attraverso il suo Dipartimento, possiede le competenze necessarie per l'esecuzione della Ricerca e si è dichiarata disponibile ad effettuare la Ricerca;

**LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE:**

**Articolo 1 – Definizioni**

Ai fini del presente Contratto, i termini successivamente indicati, ove riportati con lettera iniziale maiuscola, avranno il seguente significato, con la precisazione che i termini definiti al singolare devono intendersi come riferiti anche al plurale e viceversa:

- 1.1 "Informazioni Confidenziali": qualunque informazione, dato o conoscenza di natura tecnico-scientifica, commerciale o finanziaria, in qualsiasi forma espressi e/o su qualsiasi supporto memorizzati, che siano stati comunicati da CHIESI all'UNIVERSITÀ nell'ambito del rapporto oggetto del presente Contratto e in ragione di esso, anche quando non specificamente e visibilmente qualificati come "riservati" o "segreti" nonché i risultati della Ricerca.
- 1.2 "Programma Tecnico-Scientifico" ha il significato descritto nell'Articolo 2.1;
- 1.3 "Ricerca": l'attività di ricerca descritta all'Articolo 2.1 del presente Contratto e nei documenti ivi richiamati;
- 1.4 "Responsabile della Ricerca": il soggetto, designato da ciascuna Parte, che agisce come referente nei confronti dell'altra Parte per quanto concerne l'esecuzione del presente Contratto come riportato all'Articolo 3.

**Articolo 2 - Oggetto del Contratto**

## Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 3/17

**2.1** CHIESI affida all'UNIVERSITÀ, che accetta alle condizioni di seguito specificate, l'esecuzione di attività di ricerca sul seguente tema:

**Neuroprotective effect of melatonin in rat hippocampus organotypic slice cultures subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD)**, articolata in una serie di attività concordate tra le Parti e descritte nel programma tecnico-scientifico come dettagliato nell'Allegato A allegato al presente Contratto ("Programma Tecnico-Scientifico"). Il Programma Tecnico-Scientifico forma parte integrante ed essenziale del presente Contratto.

**2.2** L'UNIVERSITÀ si impegna a svolgere la Ricerca entro la durata del presente Contratto con la massima diligenza e con personale e collaboratori in possesso delle necessarie competenze tecnico-scientifiche nel rispetto (i) della normativa vigente; (ii) delle disposizioni contenute nel presente Contratto; (iii) delle disposizioni del Programma Tecnico-Scientifico, nonché (iv) delle rilevanti disposizioni normative e/o regolamentari e (iii) delle applicabili disposizioni del Codice Etico e di Condotta di CHIESI Farmaceutici S.p.A. (consultabile al sito internet: <http://www.chiesi.com/etica>).

**2.3** L'UNIVERSITÀ terrà debitamente informato il Responsabile della Ricerca di CHIESI dello stato di progresso della Ricerca e, su richiesta di CHIESI, provvederà a dare tali informazioni mediante rapporti scritti. A tal fine l'UNIVERSITÀ attraverso il suo Responsabile della Ricerca si impegna ad informare prontamente il Responsabile della Ricerca di CHIESI di ogni problema che dovesse insorgere per l'esecuzione della Ricerca, onde permettere a CHIESI di dare il proprio parere e le proprie raccomandazioni.

**2.4** Le Parti potranno concordare per iscritto eventuali modifiche al Programma Tecnico-Scientifico che si rendano necessarie o comunque opportune per il miglior esito della Ricerca o che siano suggerite dai risultati conseguiti nel corso della sua esecuzione.

**2.5** Al termine dello svolgimento della Ricerca, l'UNIVERSITÀ fornirà a CHIESI i risultati dettagliati della stessa per consentire a CHIESI di esaminare la congruità e la rispondenza ai contenuti del Programma Tecnico-Scientifico. Nel caso di non congruità CHIESI potrà chiedere all'UNIVERSITÀ eventuali modifiche e integrazioni, che dovranno essere prontamente effettuate, senza alcuna spesa o compenso aggiuntivo a carico di CHIESI o dare luogo ad un rinnovo del Contratto.

### **Articolo 3 - Responsabili della Ricerca**

**3.1** CHIESI designa quale Responsabile della Ricerca il Dott. Fabrizio Facchinetti.

**3.2** L'UNIVERSITÀ designa quale Responsabile della Ricerca il Prof. Walter Balduini al quale affida la direzione tecnico-scientifica.

**3.3** Le Parti potranno in qualunque momento sostituire il Responsabile della Ricerca come sopra designato, dandone tempestivamente comunicazione per iscritto all'altra Parte. L'eventuale sostituzione del Responsabile della Ricerca da parte dell'UNIVERSITÀ dovrà essere approvata dall'UNIVERSITÀ.

### **Articolo 4 - Modalità e luogo di esecuzione della Ricerca**

**4.1** Allo scopo di favorire l'attuazione del Programma Tecnico-Scientifico, qualora la Ricerca o parte di essa debba essere svolta presso i locali/laboratori di CHIESI, nonché si renda necessario l'utilizzazione dei macchinari, attrezzature o altri beni di proprietà di CHIESI ivi collocati, le parti, in ragione alle esigenze scientifiche legate allo svolgimento della Ricerca, e fermo restando quando stabilito al successivo Articolo 5, concorderanno di volta in volta le modalità operative di tale programmazione durante lo svolgimento della Ricerca.

## Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 4/17

**4.2** Qualora l'UNIVERSITÀ ritenesse necessario od opportuno che parte del Ricerca venga svolto da terzi, l'UNIVERSITÀ, ottenuto il preventivo consenso scritto di CHIESI, attiverà le procedure necessarie, ai sensi della normativa di Ateneo e sarà in ogni caso responsabile dell'operato dei suddetti terzi nei confronti di CHIESI.

**4.3** CHIESI avrà la facoltà di integrare, qualora necessario e in accordo con l'UNIVERSITÀ, gli apporti scientifici dell'UNIVERSITÀ mediante l'intervento presso l'UNIVERSITÀ di propri consulenti, ricercatori e collaboratori.

### **Articolo 5 - Personale**

**5.1** Ai fini dell'esecuzione del presente Contratto l'UNIVERSITÀ potrà avvalersi della collaborazione del proprio personale, anche non dipendente (ad es. assegnisti di ricerca, borsisti, collaboratori a contratto) e di personale esterno specializzato in relazione al tipo di attività da svolgere nell'ambito della Ricerca.

**5.2** Ciascuna Parte provvederà alla copertura assicurativa di legge contro gli infortuni del proprio personale impiegato nello svolgimento delle attività previste dal presente Contratto, in qualsivoglia sede, nonché all'assicurazione per responsabilità civile verso terzi (persone e/o cose).

**5.3** Il personale di una Parte che si rechi presso i locali/laboratori dell'altra per l'esecuzione delle attività oggetto del presente Contratto sarà tenuto a uniformarsi ai regolamenti disciplinari e di sicurezza che siano eventualmente in vigore. A tal fine le Parti si impegnano affinché al personale impegnato nelle attività oggetto del presente Contratto vengano fornite dettagliate informazioni sui rischi specifici esistenti nell'ambiente in cui si andrà ad operare incluso l'uso dei macchinari, attrezzature o altri beni di proprietà di CHIESI e sulle misure di prevenzione e di emergenza adottate in relazione alla propria attività.

### **Articolo 6 - Durata**

**6.1** Il presente Contratto è valido ed efficace dall'ultima data di firma ("Data Effettiva") fino al 01/03/2016.

**6.2** La durata del presente Contratto potrà essere prorogata su accordo scritto delle Parti, ove ciò sia reso necessario od opportuno in considerazione degli sviluppi della Ricerca e dei risultati ottenuti.

### **Articolo 7 - Corrispettivo e modalità di pagamento**

**7.1** CHIESI si impegna a versare all'UNIVERSITÀ per l'esecuzione della Ricerca un corrispettivo omnicomprendente pari a € 30.000, (trentamila/00) oltre a IVA come dovuta per legge.

**7.2** Il corrispettivo di cui all'articolo precedente sarà versato da CHIESI, a fronte dell'emissione di regolare fattura, nelle seguenti *tranches* di pagamento:

- a) € 9.000,00 (Novemila/00) + IVA alla sottoscrizione del presente Contratto;
- b) € 12.000,00 (Seimila/00) + IVA dopo 6 (sei) mesi dalla Data Effettiva a seguito della consegna da parte dell'UNIVERSITÀ e successiva approvazione da parte di CHIESI di una relazione intermedia attestante i risultati e/o il rendiconto tecnico-scientifico delle attività della Ricerca di cui al presente Contratto;

€ 9.000,00 (quattromila/00) + IVA al termine di tutte le attività della Ricerca previste nel presente Contratto ed a seguito della consegna da parte dell'UNIVERSITÀ e successiva approvazione da parte di CHIESI di una relazione dettagliata finale attestante i risultati della Ricerca di cui al presente Contratto.

**7.3** I pagamenti di cui all'articolo precedente dovranno essere effettuati a mezzo bonifico bancario entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento della relativa fattura da emettere al verificarsi dei

## Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 5/17

suddetti eventi, sulla quale saranno indicate le attività svolte e la relativa banca d'appoggio e conto corrente, le richieste di pagamento dovranno essere inviati per e-mail f.Migliorini@chiesi.com, e invoice.payable@chiesi.com (pdf é accettato).

**7.4** In ogni caso, qualora si verificassero ritardi nei pagamenti dei compensi sopra indicati, gli interessi di mora non potranno superare il tasso annuale del 3%.

**7.5** CHIESI è a conoscenza che il suddetto corrispettivo, in toto o in parte, potrà essere utilizzato in piena liberalità dall'UNIVERSITÀ per indire specifiche borse di studio di dottorato, assegni di ricerca, o altre forme di retribuzione previste dalla legge 240/2010 del 29.01.2011.

**7.6** Gli importi di cui al precedente Articolo 7.1 remunerano e compensano l'UNIVERSITÀ di ogni e qualsiasi onere, spesa, costo, utile, in relazione al completo svolgimento della Ricerca.

**7.7** Qualora, per esigenze di verifica o di messa a punto della Ricerca, CHIESI dovesse far partecipare personale dell'UNIVERSITÀ e/o consulenti, ricercatori o collaboratori, impegnati nello svolgimento della Ricerca ad incontri organizzati in luoghi diversi dalla sede dell'UNIVERSITÀ, CHIESI provvederà direttamente alle spese di viaggio e soggiorno del predetto personale in misura equa e commisurata all'effettiva durata degli incontri stessi.

### **Articolo - 8 Innovazioni e Diritti Brevettabili**

**8.1** L'UNIVERSITÀ ai sensi dell'articolo 65 del Decreto Legislativo 10 febbraio 2005, n. 30 espressamente dichiara che l'oggetto del presente Contratto costituisce ricerca finanziata in tutto da CHIESI e di conseguenza l'UNIVERSITÀ cede a CHIESI, in qualità di committente della Ricerca, l'esclusiva proprietà, titolarità e sfruttamento economico senza limiti di spazio, tempo ed uso di tutti gli eventuali diritti di proprietà, industriale ed intellettuale, brevettabili e non brevettabili, derivanti dalla Ricerca fatto salvo il diritto morale riconosciuto agli inventori. Quanto dianzi previsto si applica anche per i risultati non attinenti l'oggetto principale della Ricerca, o inizialmente non previsti, purché essi siano stati raggiunti in conseguenza o in relazione alle ricerche promosse e/o finanziate da CHIESI.

**8.2** A seguito di quanto sopra l'UNIVERSITÀ si impegna a:

- a) dare completa informazione scritta a CHIESI relativamente ad ogni innovazione, brevettabile e/o non brevettabile, entro 30 (trenta) giorni dalla sua identificazione;
- b) consegnare a CHIESI ogni informazione, dato, risultato, disegno, descrizione, sviluppati e/o messi a punto dall'UNIVERSITÀ in forma di report/relazione entro 30 giorni al termine del lavoro;
- c) riconoscere che la titolarità esclusiva di CHIESI su ogni diritto di cui al precedente Articolo 8.1 si estende anche a tutte quelle innovazioni, invenzioni, know-how, miglioramenti che venissero messi a punto o perfezionati anche dopo la conclusione della Ricerca, purché concepiti durante la durata del presente Contratto.
- d) assistere CHIESI nella stesura della descrizione della domanda di brevetto e/o di ogni altro diritto di proprietà industriale e/o intellettuale.

**8.4** L'UNIVERSITÀ si impegna in proprio e garantisce con riferimento ai propri dipendenti, consulenti, ricercatori e collaboratori che verrà fatto tutto quanto necessario, inclusa la firma di ogni relativa documentazione o atto giuridico al fine di consentire a CHIESI di depositare, ottenere, mantenere e far valere in giudizio la relativa domanda di brevetto ed ogni altro diritto di proprietà industriale e/o intellettuale scaturente dall'attività svolta nell'ambito della Ricerca.

**8.5** Resta inteso che CHIESI avrà piena facoltà di cedere a terzi e/o a proprie affiliate, in Italia e/o all'estero, sia le innovazioni non brevettabili e altri diritti di proprietà industriale e intellettuale di cui al precedente Articolo 8.1. Tale facoltà include anche il diritto di concedere licenze in Italia e all'estero su tutti i diritti di cui sopra.

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 6/17

**8.6** Nel caso in cui le attività oggetto del presente Contratto portassero al deposito di una o più domande di brevetto, le Parti concordano che CHIESI riconoscerà all'UNIVERSITÀ, ancorché sia trasferito a terzi il diritto al deposito di brevetto, un ulteriore corrispettivo pari al 100% del corrispettivo indicato all'Articolo 7 corrispondente ad Euro 3.000 + IVA da erogarsi in due tranches una sola volta al verificarsi dei seguenti eventi:

- a) € 1.500 + IVA, all'atto di deposito della prima domanda di brevetto prioritaria, e
- b) € 1.500 + IVA, all'atto della prima concessione di un brevetto Europeo o USA.

CHIESI comunicherà all'UNIVERSITÀ, l'avvenuto deposito della prima domanda di brevetto prioritaria e del primo brevetto concesso, con indicazione della data e del numero della stessa. Ogni spesa di deposito, procedura di ottenimento, mantenimento in vigore e difesa giudiziale relativa alle suddette domande di brevetto sarà a carico di CHIESI.

I pagamenti di cui al presente articolo e dovranno essere effettuati a mezzo bonifico bancario entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento della relativa fattura da emettere al verificarsi dei suddetti eventi, sulla quale dovrà essere indicata la relativa causale nonché la banca d'appoggio e conto corrente.

#### **Articolo 9 - Pubblicazioni**

**9.1** Qualora l'UNIVERSITÀ intenda pubblicare e/o presentare (incluso la presentazione per attività teistiche), in tutto o in parte, i risultati della Ricerca oggetto del presente Contratto dovrà preventivamente ricevere l'autorizzazione scritta di CHIESI.

Al fine di ottenere la suddetta autorizzazione l'UNIVERSITÀ dovrà trasmettere in via riservata a CHIESI la bozza della pubblicazione e/o della presentazione.

A seguito di tale ricezione CHIESI avrà facoltà:

- (a) di comunicare per iscritto all'UNIVERSITÀ, entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento della bozza, quali Informazioni Confidenziali debbano essere rese inaccessibili ai terzi; ovvero
- (b) di richiedere per iscritto all'UNIVERSITÀ, entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento della bozza, che la pubblicazione e/o la presentazione venga differita per un periodo di almeno 365 (trecentosessantacinque) giorni al fine di consentire il deposito da parte di CHIESI di eventuali domande di brevetto e/o procedere con le relative estensioni dirette ad ottenere un titolo di proprietà industriale.

**9.2** Qualora autorizzata, l'UNIVERSITÀ si impegna a dichiarare all'interno delle eventuali pubblicazioni o presentazioni che i risultati sono stati realizzati nell'ambito del rapporto oggetto del presente Contratto.

#### **Articolo 10 – Obblighi di Segretezza**

**10.1** Con la sottoscrizione del presente Contratto, l'UNIVERSITÀ si impegna espressamente, per sé e per i propri dipendenti, personale, collaboratori o consulenti ("Rappresentanti") per tutta la durata del presente Contratto e per un periodo di 10 (dieci) anni successivo al termine o alla risoluzione dello stesso:

- (a) a non divulgare le Informazioni Confidenziali e a non renderle in alcun modo accessibili a soggetti terzi all'infuori dei Rappresentanti che abbiano ragionevolmente bisogno di conoscerle per lo svolgimento della Ricerca e che siano vincolati da obblighi di confidenzialità almeno equivalenti ai termini imposti nel presente Contratto;
- (b) ad impiegare ogni mezzo idoneo, e a porre in essere ogni e qualsiasi atto o attività ragionevolmente necessari, al fine di garantire che le Informazioni Confidenziali non siano liberamente accessibili a soggetti terzi;

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 7/17

- (c) a non utilizzare in alcun modo le Informazioni Confidenziali per finalità diverse e ulteriori rispetto a quelle connesse con l'esecuzione del presente Contratto;
- (d) a non duplicare, copiare, riprodurre, registrare o diversamente rappresentare, salve le necessità che discendano dall'esecuzione del presente Contratto, o salvo consenso espresso di CHIESI, con ogni e qualunque mezzo una o più Informazioni Confidenziali;
- (e) a restituire o distruggere immediatamente, dietro richiesta scritta di CHIESI ogni e qualsiasi file, atto, documento, elenco, registro, rapporto, nota, disegno, schema, scheda, lettera ed ogni altro materiale, comprese le loro eventuali copie o riproduzioni, contenenti una o più Informazioni Riservate, sempre che non vi sia un obbligo di legge che ne prescriva la conservazione;
- (f) a restituire o distruggere immediatamente (a richiesta di CHIESI), al termine o alla risoluzione del presente Contratto, ogni e qualsiasi file, atto, documento, elenco, registro, rapporto, nota, disegno, schema, scheda, lettera ed ogni altro materiale, comprese le loro eventuali copie o riproduzioni, contenenti una o più Informazioni Confidenziali, sempre che non vi sia un obbligo di legge che ne prescriva la conservazione.

**10.2** Sono fatte salve, rispetto a quanto disposto nell'articolo precedente le Informazioni Confidenziali:

- (a) comunicate da CHIESI all'UNIVERSITÀ che siano espressamente destinati da CHIESI alla pubblicazione o comunque alla diffusione tra il pubblico;
- (b) comunicate dall'UNIVERSITÀ a che siano già di pubblico dominio o siano comunque già liberamente accessibili da parte di soggetti terzi;
- (c) che, in qualunque momento, divengono di pubblico dominio o comunque liberamente accessibili da parte di soggetti terzi, a condizione che la loro divulgazione o la loro accessibilità non siano causati da fatto illecito dell'UNIVERSITÀ e dei suoi Rappresentanti;
- (d) alle quali CHIESI ne abbia diritto fornisca il consenso scritto alla loro diffusione o alla loro libera accessibilità e solo nei limiti, nei termini e alle condizioni a cui tale consenso viene effettivamente prestato;
- (e) che l'UNIVERSITÀ possa dimostrare di essere state in suo legittimo possesso in un momento antecedente a quello in cui gli sono state comunicate da CHIESI in cui essa ne sia venuta comunque a conoscenza nel corso ed in virtù del rapporto di collaborazione;
- (f) che l'UNIVERSITÀ possa dimostrare essere in suo legittimo possesso indipendentemente dal rapporto di collaborazione;
- (g) che l'UNIVERSITÀ sia tenuta a comunicare o a rendere accessibili in adempimento di norme di legge o regolamento nonché di un ordine impartito dalla pubblica Autorità, nei limiti, nei termini, nelle forme e in relazione ai soli destinatari cui l'UNIVERSITÀ stessa sia effettivamente tenuta a comunicarle o a renderle accessibili a condizione che l'UNIVERSITÀ informi prontamente CHIESI prima di ogni divulgazione della relativa richiesta di divulgazione fornendone i relativi dettagli.

#### **Articolo 11 - Responsabilità**

**11.1** L'UNIVERSITÀ assolverà l'incarico affidatogli con gestione a proprio rischio ed autonoma organizzazione, secondo le pattuizioni contenute nel presente Contratto, in conformità alle norme di legge e alle disposizioni tecnico-scientifiche contenute nel Programma Tecnico-Scientifico.

L'UNIVERSITÀ solleva CHIESI e, quindi, la tiene indenne:

- a) da ogni responsabilità per eventuale inosservanza di disposizioni del presente Contratto e/o di legge imputabile all'UNIVERSITÀ;
- b) da ogni responsabilità o onere o remunerazione di qualsiasi tipo nei confronti del proprio personale, consulenti, ricercatori e/o collaboratori che vengano chiamati dall'UNIVERSITÀ alla realizzazione della Ricerca;

## Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 8/17

- c) da ogni domanda e pretesa del proprio personale e/o consulenti, ricercatori e collaboratori in relazione alle disposizioni della vigente legge brevetti, compatibilmente a quanto espresso all'Articolo 8.

**11.2** CHIESI, da parte sua, solleva l'UNIVERSITÀ da ogni responsabilità civile per ogni eventuale inosservanza di disposizioni di legge imputabili a CHIESI.

### **Articolo 12 - Forza maggiore**

**12.1** Una Parte non sarà responsabile nei confronti dell'altra per i ritardi o per la mancata esecuzione delle proprie obbligazioni dovuti in via diretta o indiretta a circostanze che siano fuori dal proprio controllo (e.g.: caso fortuito, sospensione dei lavori imposta dalla pubblica autorità, ecc.), non siano ragionevolmente prevedibili alla data di sottoscrizione del presente Contratto e in relazione alle quali la Parte non abbia ragionevolmente alcuna possibilità di impedirne il verificarsi.

**12.2** Nei casi di cui all'articolo precedente la Parte interessata ha l'obbligo di notificare tempestivamente l'evento o la circostanza impeditivi all'altra Parte. Nel caso l'evento si protrae per un periodo continuato di 30 giorni, entrambe le Parti potranno recedere dal presente Contratto.

### **Articolo 13 - Inadempimento**

**13.1** Le Parti si riservano il diritto di risolvere il Contratto in caso di inadempimento degli obblighi dell'altra Parte salvo che all'inadempimento non venga posto rimedio in forma specifica entro 30 (trenta) giorni dalla data della sua contestazione mediante lettera raccomandata a.r. alla Parte che vi ha dato causa.

### **Articolo 14 - Recesso**

**14.1** CHIESI potrà liberamente recedere dal presente Contratto, con preavviso scritto non inferiore a 30 (trenta) giorni, mediante comunicazione da inviarsi tramite lettera raccomandata con avviso di ricevimento al recapito di cui all'Articolo 19 del presente Contratto.

**14.2** Nel caso in cui CHIESI eserciti il diritto di recesso (i) CHIESI corrisponderà all'UNIVERSITÀ la parte di corrispettivo dovuto per le attività di Ricerca già effettuate dall'UNIVERSITÀ, nonché l'importo delle spese documentate già sostenute e/o impegnate per la Ricerca e non cancellabili, fino al momento del ricevimento della comunicazione di recesso (ii) l'UNIVERSITÀ sarà tenuta a restituire a CHIESI la parte di corrispettivo già versata, sempre che l'UNIVERSITÀ non abbia già eseguito una parte dell'attività di Ricerca nel qual caso l'UNIVERSITÀ sarà tenuta a restituire a CHIESI la sola parte di corrispettivo già versata decurtata dalla corrispettivo relativo all'attività di Ricerca già eseguita dall'UNIVERSITÀ e le relative spese, entrambe debitamente documentate.

**14.3** Alla data di recesso o risoluzione per qualsiasi causa del presente Contratto, l'UNIVERSITÀ dovrà provvedere alla restituzione dei beni, documenti, anche in fotocopia, ecc. in possesso dell'UNIVERSITÀ di proprietà di CHIESI, restando comunque salvo il diritto di CHIESI di pretendere dall'UNIVERSITÀ l'invio di tutta la documentazione generata nell'ambito della Ricerca e di quant'altro di esclusiva proprietà di CHIESI.

**14.4** Dopo la data di recesso o risoluzione per qualsiasi causa del presente Contratto resteranno comunque pienamente in vigore le obbligazioni delle Parti previste dagli articoli: 8, 9, 10 e 11.

### **Articolo 15 - Trattamento dei dati personali**

**15.1** Le Parti, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13, co. 2, del D. Lgs. n. 196/2003, si danno reciprocamente atto di essere a conoscenza di tutti gli elementi indicati al co. 1 della medesima disposizione di legge.

#### **Articolo 16 - Legge applicabile**

**16.1** L'interpretazione e l'esecuzione del presente Contratto, nonché i rapporti tra le Parti derivanti dallo stesso, sono regolati dalla legge italiana, con esclusione dell'applicazione delle norme di diritto internazionale privato di tale ordinamento giuridico.

#### **Articolo 17 - Controversie**

**17.1** Ogni controversia nascente da o comunque connessa con quanto previsto nel presente Contratto, ivi inclusa, a titolo meramente esemplificativo e non tassativo, qualunque controversia relativa all'esistenza, la validità, l'interpretazione e l'efficacia dello stesso, sarà devoluta alla competenza esclusiva del Foro di Parma.

#### **Articolo 18 - Interpretazione del Contratto**

**18.1** Le rubriche delle clausole del presente Contratto sono da intendersi come puramente indicative e non potranno essere interpretate in senso contrario o contrastante al contenuto della clausola cui si riferiscono.

#### **Articolo 19 - Comunicazioni**

**19.1** Ogni comunicazione relativa a o comunque connessa con l'esecuzione del presente Contratto dovrà essere effettuata utilizzando i seguenti recapiti:

Per CHIESI:

Fabrizio Facchinetti, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Largo Belloli 11/A, 40122 Parma.  
[F.facchinetti@chiesi.com](mailto:F.facchinetti@chiesi.com)

Per l'UNIVERSITÀ

Walter Balduini, Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Via S. Chiara 27, 61029 Urbino. Email:  
[walter.balduini@uniurb.it](mailto:walter.balduini@uniurb.it); tel 0722 303526

**19.2** La variazione dei recapiti indicati all'articolo precedente dovrà essere tempestivamente comunicata all'altra Parte. Fino all'avvenuta comunicazione della variazione, le comunicazioni inviate ai recapiti precedentemente indicati si avranno per validamente effettuate.

#### **Articolo 20 - Clausola generale**

**20.1** Il presente Contratto sostituisce, ad ogni effetto, ogni precedente accordo o intesa tra le Parti con riferimento al suo oggetto, scritti o orali che siano.

**20.2** Qualsiasi modifica al presente Contratto sarà valida ed efficace solo ove stipulata per iscritto e a seguito della sottoscrizione delle Parti.

**20.3** Il presente Contratto, così come i relativi crediti, non potranno essere ceduti né comunque trasferiti a terzi, senza preventivo consenso scritto di CHIESI.

**20.4** Per quanto non eventualmente previsto nel presente Contratto le Parti si impegnano a instaurare delle trattative al fine di definire secondo buona fede gli aspetti che vengano di volta in volta in rilievo.

#### **Articolo 21 - Invalidità o inefficacia parziale dell'Accordo**

**21.1** Qualora una o più clausole del presente Contratto siano dichiarate nulle, annullabili, invalide o comunque inefficaci, in nessun caso tale nullità, annullabilità, invalidità o inefficacia avrà effetto sulle restanti clausole del Contratto, dovendosi intendersi le predette clausole come modificate, in senso conforme alla presunta o presumibile comune intenzione delle Parti, nella misura e nel senso necessari affinché esse possano essere ritenute valide ed efficaci.

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 10/17

**Articolo 22 - Registrazione e spese**

**22.1** Il presente Contratto sarà registrato in caso d'uso a cure e spese della Parte interessata.

\*\*\*

Il presente Contratto è il risultato della negoziazione intercorsa tra le Parti ed è stato da queste congiuntamente redatto in n. 2 esemplari originali (n. 1 copia per CHIESI e n. 1 copie per l'UNIVERSITÀ) che le Parti medesime, sottoscrivendo il presente documento, dichiarano di approvare in ogni sua parte e per intero.

**Per Chiesi Farmaceutici S.p.A.**

Nome: Paolo Chiesi  
Carica: R&D Director

**Per Università degli studi di Urbino Carlo Bo -  
Dipartimento di Scienze Biomolecolari**

Nome: Prof. Orazio Cantoni  
Carica: Il Direttore

**Responsabile della Ricerca**

Nome: Prof. Walter Balduini  
Carica: Professore associato, Responsabile della Sezione di Farmacologia e Farmacognosia

**Allegato A**

**Programma Tecnico-Scientifico**

**Title of the project**

**Neuroprotective effect of melatonin in rat hippocampus organotypic slice cultures subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD).**

**1. Summary of the project**

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) represents a major cause of chronic neurologic morbidity in infants and children. To this clinical emergency does not correspond any effective therapy. Substantial evidence indicates that melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine), a naturally-occurring substance produced mainly from the pineal gland, has neuroprotective effects in several pre-clinical models of neonatal HIE [1-2] and preterm leukoencephalopathy (manuscript in preparation). When used as compassionate drug in neonatal sepsis [3], broncopulmonary dysplasia [4] and neonatal asphyxia [5], melatonin seem to be safe and effective, supporting the possibility of its wider use in perinatal medicine.

In the meeting held in Parma in March 2014, we showed new pharmacokinetics data obtained in neonates after oral administration of melatonin. In the study two different melatonin concentrations and methods of administration were used: 5mg/Kg given in bolus every 24 h for 3 days (total 15mg/Kg) or 0.5mg/Kg given in infusion (10 hours) for 3 days (total 1.5mg/Kg). The plasma levels of melatonin at plateau were 5.000.000 pg/ml and 500.000 pg/ml, respectively, indicating that in the neonate the pharmacokinetics of melatonin is slow and quite different from that observed in the adult.

According to the preclinical considerations of the minute of the meeting prepared by Dr. Pelizzi, we propose to assess if the lowest melatonin concentrations resulting in a protective effect in organotypic hippocampal slices cultures of neonatal rats are comparable to those obtained

## Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 11/17

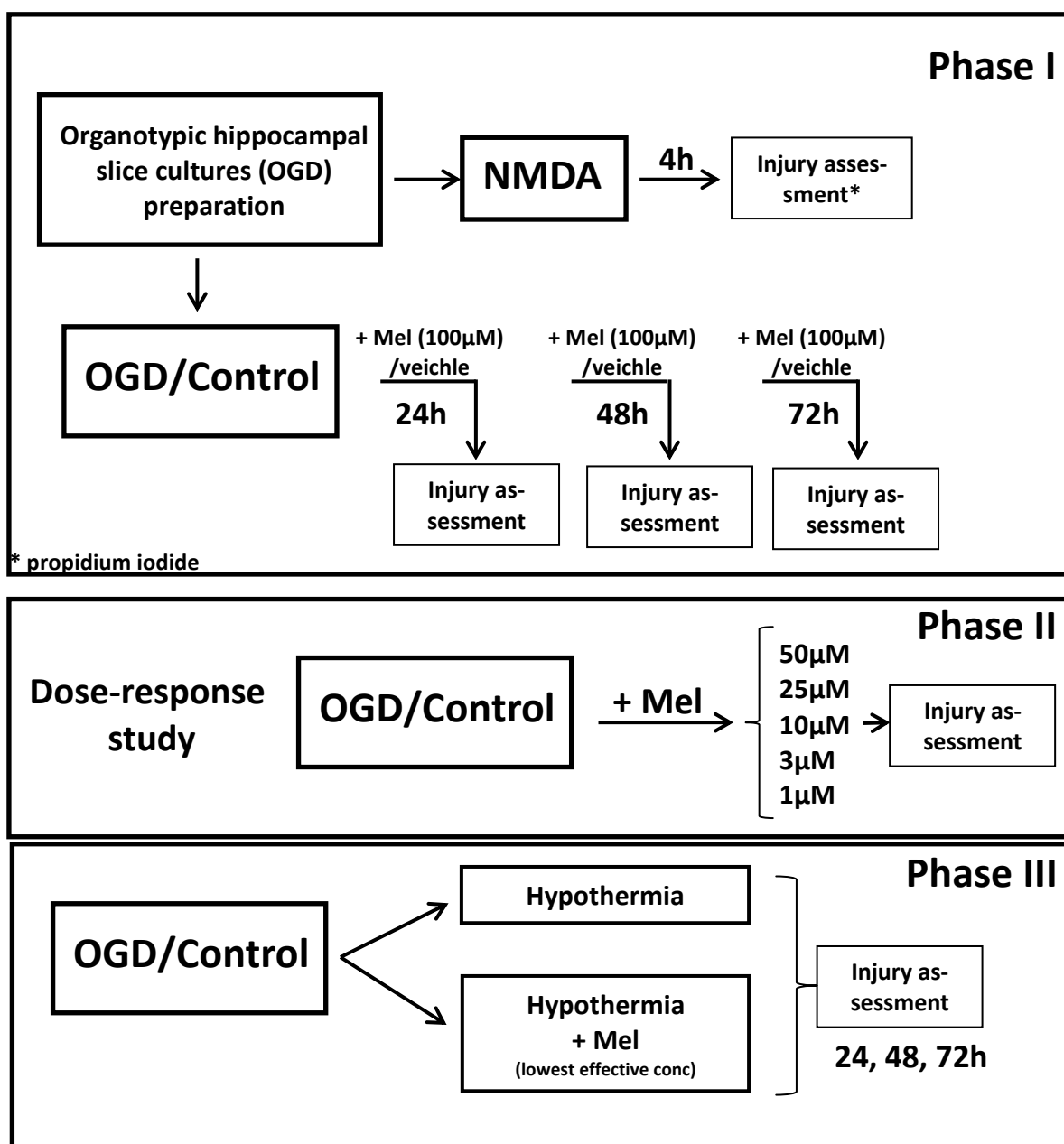
in our pharmacokinetic study in humans. The results of this project will be relevant for further clinical studies in preterm human neonates.

### **2. Timeline, melatonin preparation and treatments**

The framework of the project is reported in the Figure 1. The study will start by preparing organotypic hippocampal slice cultures from 7-days-old Wistar rats and setting up the in vitro ischemia model, as described in the Methods section. Melatonin will be dissolved in absolute dimethyl sulfoxide (DMSO) and then diluted with distilled water.

Initially, 100-300  $\mu$ M concentration of melatonin (a melatonin concentration that was previously found effective in a model of organotypic hippocampal slices for amyloid- $\beta$  neurotoxicity [6]) and different schedules of melatonin administration extrapolated by our preclinical studies (one, two or three days) will be used. Melatonin will be added at the end of the OGD procedure and maintained into the medium for 24, 48 or 72 hours (Phase I). Injury will be assessed by fluorescence image analysis of propidium iodide (PI) uptake as described in the Method section. Melatonin will be replaced at every exchange of the culture medium. Cultures treated with vehicle (DMSO in saline) will be considered as controls. Parallel cultures treated with the glutamate receptor-agonist *N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) for 4 h will be included as positive controls. Once the experimental procedure has been set up, dose- response experiments will be performed (1, 3, 10, 25 and 50  $\mu$ M) to detect the lowest effective dose of the indolamine in this experimental model (phase II). After the conclusion of this phase, we will assess the lowest effective dose of melatonin in combination with hypothermia (phase III). To this end, we will induce mild hypothermia (33°C) to slice cultures 1 h after the end of OGD [9], and the hypothermic condition will be maintained up to 24 hours. Melatonin or vehicle will be added at the beginning of the hypothermic period and cell death will be quantified after 24, 48 and 72 hours as described for the phase I.

FIGURE 1



### 3. Methods.

#### Organotypic slice cultures

Organotypic hippocampal slice cultures will be prepared according to the method of Stoppini et al. [7] with some modifications [8]. Briefly, 400  $\mu\text{m}$  thick hippocampal slices will be prepared from 7-days-old Wistar rats (Charles River) using a Mechanical Tissue Chopper or McIlwain Tissue Chopper and will be separated in ice-cold Hanks balanced salt solution (HBSS) composed of (mM): glucose 36,  $\text{CaCl}_2$  1.26, KCl 5.36, NaCl 136.89,  $\text{KH}_2\text{HPO}_4$  0.44,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0.34,  $\text{MgCl}_2$  0.49,  $\text{MgSO}_4$  0.44, HEPES 25; Fungizone 1% and gentamicin 0.1 mg/mL, pH 7.2. The slices will be placed on Millicell culture inserts and the inserts will be transferred to a 6-well culture plate. Each well containing 1 mL of culture medium consisting of 50% MEM, 25% HBSS, 25% heat inactivated horse serum supplemented with (mM, final concentration): glucose 36, HEPES 25 and  $\text{NaHCO}_3$  4; Fungizone 1% and gentamicin 0.1 mg/mL, pH 7.3. Organotypic cultures will be maintained in a humidified incubator gasified with a 5%  $\text{CO}_2$ /95%  $\text{O}_2$  atmosphere at 37°C for 2 weeks before the beginning of the experiments. Culture medium will be changed three times a week. All animal procedures will be submitted for approved to the local Animal Care Committee, in accordance with the Italian regulation for the care and use of laboratory animals (according to the EU Directive 2010/63/EU).

#### Simulation of Ischemia with in vitro Oxygen–Glucose Deprivation (OGD)

In vitro ischemia will be simulated by anoxia combined with glucose-free media (oxygen–glucose deprivation, OGD). Before hypoxia, the slices will be washed three times with glucose-free Hank's balanced salt solution. The cultures will be then placed for 45 min into a 2 l air-tight Billups- Rothenberg Modular Incubator chamber (Del Mar, CA) through which 95%  $\text{N}_2$ –5%  $\text{CO}_2$  gas, pre-heated to 37°C, will be passed at 5–10 l/min. The temperature of the chamber will be kept at 37°C by both passing preheated gas through the chamber and by placing a heat lamp over the chamber. The temperature inside the chamber will be monitored with a thermocouple thermometer. After 10 min of gas flow, the chamber will be sealed and placed in a 37°C incubator. The partial pressure of oxygen will be less than 0.2 mmHg, measured with a Clark-type oxygen electrode. After the injury, the culture tray will be removed from the chamber, the anoxic glucose-free Hank's balanced salt solution will be aspirated from the wells, and standard (oxygenated) slice culture media will be added and slice cultures will be incubated herein for another 24 h.

#### Injury assessment

Cell damage will be assessed by fluorescent image analysis of propidium iodide (PI) uptake. PI is a polar compound that is impermeable to an intact cell membrane, but it penetrates damaged cells and binds to nuclear DNA to generate a bright red fluorescence. Two hours before the end of the period of incubation with melatonin or vehicle, 5  $\mu\text{M}$  of PI will be added and slices incubated for further 2 hours. Cultures will be then observed with a Olympus BX-51 microscope using a standard rhodamine filter set (490/590 nm). Images will be captured and analyzed using J-Image Software ([www.imagej.nih.gov](http://www.imagej.nih.gov)). After capture of images, the area where PI fluorescence (transformed in pixels) will be detectable above the background and analyzed through the division of PI fluorescence by the total area of the slice. The PI intensity, meaning cell death, will be expressed as a percentage of fluorescence:

Cell death (%) =  $\text{Fd}/\text{Fo} \times 100$

Where Fd is the uptake fluorescence of dead area of slices and Fo is the total area of each slice.

#### Statistical analysis

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 14/17

One-way analysis of variance (ANOVA) will be applied to determine statistical differences between experimental groups. Analysis will be performed with PRISM GRAPH PAD (v4.0, Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, USA). Values will be expressed as mean  $\pm$  S.E.M. Differences between mean values will be considered statistically significant when  $P < 0.05$ .

#### **4. Bibliography.**

1. CARLONI S, PERRONE S, BUONOCORE G et al. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res* 2008; 44:157-164.
2. CARLONI S, ALBERTINI MC, GALLUZZI L et al. Melatonin reduces endoplasmic reticulum stress and preserves sirtuin 1 expression in neuronal cells of newborn rats after hypoxia-ischemia. *J Pineal Res* 2014; 57:192-199.
3. GITTO E, KARBOWNIK M, REITER RJ et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res* 2001; 50:756-760.
4. GITTO E, REITER RJ, AMODIO A et al. Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36:250-255.
5. FULIA F, GITTO E, CUZZOCREA S et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res* 2001; 31:343-349.
6. HOPPE JB, FROZZA RL, HORN AP et al. Amyloid-beta neurotoxicity in organotypic culture is attenuated by melatonin: involvement of GSK-3 $\beta$ , tau and neuroinflammation. *J Pineal Res* 2010; 48:230-238.
7. STOPPINI L, BUCHS PA, MULLER D A simple method for organotypic cultures of nervous tissue. *J Neurosci Methods* 1991; 37:173-182.
8. FROZZA RL, HORN AP, HOPPE JB et al. A comparative study of beta-amyloid peptides Abeta1-42 and Abeta25-35 toxicity in organotypic hippocampal slice cultures. *Neurochem Res* 2009; 34:295-303.
9. ALLARD J, PACI P, VANDER ELST L et al. Regional and time-dependent neuroprotective effect of hypothermia following oxygen-glucose deprivation. *Hippocampus* 2014.

#### **5. Personnel involved in the project**

The proposed project will be performed at the Department of Biomolecular Science of the University of Urbino Carlo Bo, Section of Pharmacology and Pharmacognosy in which the Principal Investigator Prof. Walter Balduini operates. In the laboratory of Prof Balduini there are all the facilities need to perform the project. The research team is composed from Prof. Walter Balduini, Dr. Silvia Carloni (PhD, Assegnista di Ricerca) and Claudia Scopa (technician) of the Department of Biomolecular Sciences of the University of Urbino Carlo Bo.

#### **6. CV of the Principal Investigator**

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 15/17

**Name, Surname:** Walter Balduini

**Address:** Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino Carlo Bo, Pesaro-Urbino, Italy

**Tel.:** + 39 0722 303526; **Fax.:** +39 0722 303521

**E-mail.:** [walter.balduini@uniurb.it](mailto:walter.balduini@uniurb.it)

**Nationality:** Italian

**Education:**

Prof. Walter Balduini received in 1981 the degree in Pharmacy from the University of Urbino Carlo Bo. After working as Postdoctoral Fellow at the Institute of Pharmacology and Pharmacognosy, University of Urbino (March 1981 - October 1982), at the Institute of Pharmacological Sciences, University of Milan (October 1982 - June 1983), as a Visiting Senior Fellow at the Department of Environmental Health, University of Washington, Seattle, WA, U.S.A. (January 1986 - November 1987; March 1988 - August 1988; June 1989 - November 1989; February 1993 - August 1993) and as Assistant Professor at the Faculty of Pharmacy, University of Urbino (1988), he was appointed as Associate Professor in Pharmacology (March 2001) at the Faculty of Pharmacy of University of Urbino Carlo Bo.

**Publications related to the project:**

1. S Carloni, MC Albertini, L Galluzzi, G Buonocore, F Proietti, **W Balduini**. "Melatonin reduces endoplasmic reticulum stress and preserves sirtuin 1 expression in neuronal cells of newborn rats after hypoxia-ischemia". *J Pineal Res*, 57(2):192-9 (2014).
2. S Carloni, MC Albertini, L Galluzzi, G Buonocore, F Proietti, **W Balduini**. "Increased autophagy reduces endoplasmic reticulum stress after neonatal hypoxia-ischemia: Role of protein synthesis and autophagic pathways". *Experimental Neurology*, 255, 103-112 (2014).
3. A Rudov, **W Balduini**, S Carloni, S Perrone, G Buonocore, MC Albertini. "Involvement of miRNAs in Placental Alterations Mediated by Oxidative Stress". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/103068>.
4. Carloni S, Alonso-Alconada D, Girelli S, Duranti A, Tontini A, Piomelli D, Hilario E, Alvarez, A, **Balduini W**, "Pretreatment with the monoacylglycerol lipase inhibitor URB602 protects from the long-term consequences of neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats" *Pediatric Research* 72: 4, 400-406 (2012).
5. Klionski DJ.....**Balduini W**....et al., "Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy" *Autophagy*, 8:4, 1-100 (2012).
6. **Balduini W**, Carloni S, Perrone S, Bertrando S, Tataranno ML, Negro S, Proietti F, Longini M, Buonocore G., "The use of melatonin in hypoxic-ischemic brain damage: an experimental study" *J Matern Fetal Neonatal Med.*, Apr; 25 Suppl 1:119-24 (2012).
7. **Balduini W**, Carloni S, Buonocore G. "Autophagy in hypoxia-ischemia induced brain injury" *J Matern Fetal Neonatal Med.* Apr; 25 Suppl 1:30-4 (2012).
8. G. Buonocore, G. Turrisi 1, B. W. Kramer, **W. Balduini**, S. Perrone., "New pharmacological approaches in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy" *Current Pharmaceutical Design* 18: 21, 3086-3100 (2012).

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 16/17

- 
9. S. Carloni, G. Buonocore, M. Longini, F. Proietti, **W. Balduini** "Inhibition of rapamycin-induced autophagy causes necrotic cell death associated with Bax/Bad mitochondrial translocation" *Neuroscience*, 203:160-9 (2012).
  10. Whitehead, S.N., Massoni, E., Cheng, G. , Hachinski, V.C., Cimino, M., **Balduini, W.** , Cechetto, D.F. "Triflusal reduces cerebral ischemia induced inflammation in a combined mouse model of Alzheimer's disease and stroke" *Brain Res* 1366: 246-256 (2010).
  11. S. Carloni, S. Girelli, C. Scopa, G. Buonocore, M. Longini, **W. Balduini** "Activation of autophagy and Akt/CREB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia" *Autophagy*, Landes Bioscience, USA, 6:3 1-12 (2010).
  12. S. Carloni, S. Girelli, G. Buonocore, M. Longini, **W. Balduini** "Simvastatin acutely reduces ischemic brain damage in the immature rat via Akt and CREB activation" *Experimental Neurology*, Academic Press Inc, Elsevier Science 220:82-89 (2009).
  13. C. Signorini, L. Ciccoli, S. Leoncini, S. Carloni, S. Perrone, M. Comporti, **W. Balduini**, G. Buonocore "Free iron, total F(2)-isoprostanes and total F(4)-neuroprostanes in a model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: neuroprotective effect of melatonin" *Journal of Pineal Research*, Blackwell Munksgaard, USA, 46:148-54 (2009).
  14. **W. Balduini** S. Carloni, G. Buonocore "Autophagy in hypoxia-ischemia induced brain injury: evidence and speculations" *Autophagy*, Landes Bioscience, USA, 5:221-3 (2009).
  15. S. Carloni, G. Buonocore, **W. Balduini** "Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury" *Neurobiology of Disease*, Academic Press Inc, Elsevier Science, USA, 32:329-39 (2008).
  16. S. Carloni, S. Perrone, G. Buonocore, M. Longini, F. Proietti, **W. Balduini** "Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats" *Journal of Pineal Research*, Blackwell Munksgaard, USA, 44:157-64 (2008).
  17. **W. Balduini**, S. Carloni "Experimental models of hypoxic-ischemic encephalopathy: hypoxia-ischemia in the immature rat" *Current Protocol in Toxicology*, 35: 11.15.1-11.15.11 (2008) **Invited**.
  18. S. Carloni, A. Carnevali, M. Cimino, **W. Balduini** "Extended role of necrotic cell death after hypoxia-ischemia-induced neurodegeneration in the neonatal rat" *Neurobiology of Disease*, Academic Press Inc, Elsevier Science, USA, 27: 354-61 (2007).
  19. S. Carloni, E. Mazzoni, M. Cimino, M.G. De Simoni, C. Perego, C. Scopa **W. Balduini** "Simvastatin reduces caspase-3 activation and inflammatory markers induced by hypoxia-ischemia in the newborn rat" *Neurobiology of Disease*, Academic Press Inc, Elsevier Science, USA, 21: 119-126 (2006).
  20. M. Cimino, **W. Balduini**, S. Carloni, P. Gelosa, U. Guerrini, E. Tremoli, L. Sironi "Neuroprotective Effect of Simvastatin in Stroke: A Comparison Between Adult and Neonatal Rat Models of Cerebral Ischemia" *Neurotoxicology*, Intox Press Inc, USA, 26: 929-933 (2005).
  21. **W. Balduini**, S. Carloni, E. Mazzoni, M. Cimino: "New therapeutic strategies in perinatal stroke". *Current Drug Targets - Central Nervous System & Neurological Disorders*, Bentham Science Publisher Ltd, 3: 315-323 (2004).
-

Delibera n. **111/2015** del Consiglio di Amministrazione del **30/04/2015**

pag. 17/17

22. S. Carloni, E. Mazzoni, **W. Balduini**: "Caspase-3 and calpain activities after acute and repeated ethanol administration during the rat brain growth spurt" *Journal of Neurochemistry*, Wiley-Blackwell, USA, 89: 197-203 (2004).

**7. Time estimated to perform the project: 8-12 months.**

**8. Funding and total costs**

Co-financing research grant for Dr. Silvia Carloni; Consumables and other costs (animals; animal housing; modular incubator chamber; gases; buffers; probes; specific plastic and glassware).	30.000
<b>Total</b>	<b>30.000+IVA</b>