



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

PLANO DE TRABALHO - ANEXO II

SAGE Nº 66/2024

ANEXO II - PLANO DE TRABALHO

Acordo de Parceria para Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação

1 - DADOS CADASTRAIS

Órgão / Entidade CONCEDENTE: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ		
C.N.P.J: 33.781.055/0001-35		
Endereço: Av. Brasil, 4.365. Manguinhos		
Cidade: Rio de Janeiro	UF: RJ	CEP: 21040-360
Telefone: (21) 3885-1616		
Nome do Responsável: Mário Santos Moreira		
CPF: 764.386.357-15	Identidade: 04.353.102-9	Órgão Expedidor: Detran/RJ

Unidade Fiocruz executora do projeto: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos		
C.N.P.J: 33781055/0015-30		
Endereço: Avenida Brasil, 4365		
Cidade: Rio de Janeiro	UF: RJ	CEP: 21040-360
Telefone: (21) 3882-9393		
Nome do Diretor: Maurício Zuma		
CPF: 603.466.717-87	Identidade: 04.395.631-7	Órgão Expedidor: Detran/ RJ

Unidade Fiocruz executora do projeto: Instituto Oswaldo Cruz - IOC		
C.N.P.J: 33.781.055/0012-98		
Endereço: Avenida Brasil, 4365		
Cidade: Rio de Janeiro	UF: RJ	CEP: 21040-360

Telefone: 21 2562-1100		
Nome da Diretora: Tânia Cremonini de Araujo-Jorge		
CPF: 403.241.337-15	Identidade: 2.564.989	Órgão Expedidor: IFP/RJ

Instituição Partípe: Universidade de São Paulo (USP) representada pela Unidade EMBRAPII Integrada de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos da FMRP/USP, credenciada em 04/05/2022 através do Termo de Cooperação Técnica (TC) nº 034/2022.		
C.N.P.J: 63.025.530/0001-04		
Endereço: Av. Bandeirantes, R. Paineiras, 3900 - Casa 03 - Vila Monte Alegre		
Cidade: Ribeirão Preto	UF: SP	CEP: 14049-900
Telefone: (16) 3315-9051		
Nome do Representante Legal da Unidade EMBRAPII da FMRP/USP : Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani		
CPF: 005.814.268-19	Identidade: 7640679-9	Órgão Expedidor: SSP-SP

2 - DESCRIÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto

Desenvolvimento de anticorpo anti-VLA4 candidato para tratamento da Esclerose Múltipla.

Título Público do Projeto

Desenvolvimento de biofármaco para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas.
--

Identificação do Objeto:

<i>Desenvolvimento de modelo pré-clínico em cobaio para Esclerose Múltipla e realizar prova de conceito no modelo para determinar a capacidade imunoterapêutica do anticorpo Anti-VLA4- AM.</i>

Antecedentes:

As atividades de pesquisa e desenvolvimento do potencial biofármaco para tratamento de doenças inflamatórias crônicas foram iniciadas em 2017 por Fiocruz e desde então apresentaram os seguintes resultados:

1. Geração de anticorpo anti-VLA4 completo (IgG4) e produção em células mamíferos;
2. Caracterização molecular e avaliação funcional do anticorpo IgG4 anti- VLA4 *in vitro*;
3. Ligação seletiva do anti-VLA4 – AM à proteína integrina alfa4 beta1 expressas em Linfócitos T humanos *in vitro*;
4. Ensaios *in vitro* de atividade funcional evidenciando o bloqueio da transmigração de linfócitos T.

Além disso, a tecnologia de Proteína, poli nucleotídeo, vetor, célula hospedeira, composição, método para tratar

uma doença, método *in vitro* para prognosticar esclerose múltipla, e, uso de uma proteína ou composição foi protegida através de diversos pedidos de patente, depositados por Fiocruz, conforme abaixo indicado:

Prioridade brasileira: BR102020016890;

Pedido internacional WO2022036422;

Pedido Chinês: CN116583299;

Pedido Canadense: CA3188958;

Pedido europeu: EP4201959.

Justificativa da Proposição:

Para avanço do Projeto se faz necessário o estabelecimento de parceria com a Unidade EMBRAPII Integrada de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), através do Prof. Jose Carlos Alves-Filho, Professor Associado do Depto. de Farmacologia da FMRP/USP para padronização do modelo pré-clínico para Esclerose Múltipla (EM) e prova de conceito envolvendo a avaliação comparativa (Natalizumabe vs. Anti-VLA-4-AM) no modelo experimental e determinação da funcionalidade do anti-VLA4 no tratamento da encefalomielite autoimune experimental (EAE).

Nesse sentido, o pesquisador é especialista em doenças inflamatórias, possui vasta experiência no modelo experimental de Esclerose Múltipla, sendo profundo conhecedor dos agravos provocados pela doença.

O êxito a ser atingido com os estudos de prova de conceito irá permitir a Fiocruz desenvolver outras fases do projeto, tais como: 1. Geração de clone estável; 2. Desenvolvimento do bioprocesso; 3. Desenvolvimento controle de qualidade do processo e analítico. Em seguida, será possível avançar para um estudo pré-clínico e não clínico (toxicologia, farmacocinética e teratogenicidade).

Resultados Esperados

1. Estabelecer e validar modelo experimental em “*guinea pig*” para avaliação de prova de conceito do anticorpo Anti-VLA-4 como base para o desenvolvimento da próxima fase de ensaio pré-clínico nos níveis TLR5;
2. Comprovar os dados funcionais *in vitro* através da prova de conceito do anti-VLA-4-AM no modelo experimental em ensaios comparativos com o anticorpo comercial anti-VLA-4;

Aproveitamento dos resultados

Os resultados do projeto são de interesse da unidade Bio-Manguinhos - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, que é uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz, que possui o CNAE “C-2121-1/01 Fabricação de Medicamentos Alopáticos Para Uso Humano”, aderente ao requisitos do Manual de Operação da EMBRAPII.

Sobre TRL

Nível de maturidade tecnológica inicial: TRL 3

Nível de maturidade tecnológica inicial: TRL 4

3 – PRAZO DE VIGÊNCIA:

Período de Execução: 30 meses a contar da última assinatura.

4 - DOS RESPONSÁVEIS PELO ACORDO

FIOCRUZ

Coordenador/ Gestor do Projeto na Fiocruz – Bio-Manguinhos: Marco Alberto Medeiros	
Matrícula:	DDD/Telefone: (21) 992895028
Email: medeiros@bio.fiocruz.br	
Unidade: Bio-Manguinhos	

Coordenador/ Gestor do Projeto na Fiocruz – IOC: Vinicius Cotta de Almeida	
Matrícula: 12242218	DDD/Telefone: (21) 98883-1059
Email: vca@ioc.fiocruz.br	
Unidade: IOC	

USP

Coordenador/ Gestor do Projeto no Partícipe: Jose Carlos Farias Alves Filho	
Matrícula ou C a r g o : 4879241 Professor Associado na USP	DDD/Telefone: (16) 3315 3287
Email: jcafilho@usp.br	

5. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Macroentregas	Atividades	Responsável	Duração		Marco de Finalização
			Início	Término	
	1.1 Aquisição de materiais, seleção do pós-doc, e planejamento dos experimentos	José Carlos F. A. Filho, Marco Alberto Medeiros e Vinicius Cotta de Almeida	Mês 1	Mês 2	Recebimento dos insumos e contratação do pós-doc
	1.2. Determinação da dose de antígeno (MOG) para desenvolvimento de EAE: escore clínico	José Carlos F. A. Filho	Mês 2	Mês 4	Dose MOG capaz induzir EAE determinada

META 1 : Desenvolver modelo de encéfalomielite auto-imune (EAE) em <i>guinea pig</i>	1.3. Avaliação histopatológica: histologia H&E e mielina	José Carlos F. A. Filho	Mês 3	Mês 4	Resultados obtidos de danos histológicos e de infiltrados do sistema nervoso
	1.4. Análise da infiltração inflamatória: citometria de fluxo do sistema nervoso central	José Carlos F. A. Filho	Mês 3	Mês 6	
	1.5. Elaborar Relatório dos resultados	José Carlos F. A. Filho	Mês 6	Mês 6	Relatório elaborado e submetido
	1.6. Realizar reunião técnica de avaliação do andamento dos experimentos bimestral	José Carlos F. A. Filho, Marco Alberto Medeiros e Vinicius Cotta de Almeida	Mês 3	Mês 7	Aprovação dos relatórios com dados referentes a Meta 1 - modelo de doença pelos coordenadores técnicos da Fiocruz
META 2: Ensaio pré-clínico com o Nalizumabe (NAT)	2.1. Determinar a doses e esquema de tratamento com anticorpo natalizumabe: escore clínico	José Carlos F. A. Filho	Mês 7	Mês 9	Resultados obtidos de dose resposta do anticorpo anti-VLA4 IgG4 (Natalizumabe - comercial) - controle positivo
	2.2. Avaliar efeito protetor do natalizumabe na progressão do EAE: escore clínico	José Carlos F. A. Filho	Mês 7	Mês 9	Resultados obtidos de determinação do prognóstico de cura e cinética remissão do quadro clínico.
	2.3. Realizar avaliação histopatológica: histologia H&E e mielina	José Carlos F. A. Filho	Mês 9	Mês 11	Resultados obtidos de avaliação dos danos histológicos dos animais eutanasiados
	2.4. Análise da infiltração inflamatória: citometria de fluxo do sistema nervoso central	José Carlos F. A. Filho	Mês 9	Mês 11	Resultados obtidos de avaliação dos perfis fenotípicos das células dos animais
	2.5. Elaborar relatório dos resultados	José Carlos F. A. Filho	Mês 12	Mês 12	Relatório elaborado e submetido
	2.6. Realizar reunião técnica de avaliação do andamento dos experimentos bimestral	José Carlos F. A. Filho, Marco Alberto Medeiros e Vinicius Cotta de Almeida	Mês 9	Mês 13	Aprovação dos relatórios com dados referentes a Meta 2 - modelo de doença pelos coordenadores técnicos da Fiocruz

META 3: Ensaio pré-clínico com o anti-VLA4 (AM)	3.1. Produzir e caracterizar os anticorpos monoclonais anti-VLA4	Marco Alberto Medeiros	Mês 9	Mês 12	Produção de lote de anticorpo anti-VLA4 para os ensaios experimentais
	3.2. Realizar avaliação preliminar do efeito protetor do anti-VLA4 (AM) na progressão do EAE: escore clínico	José Carlos F. A. Filho	Mês 10	Mês 11	Aprovação dos dados preliminares de proteção pelos coordenadores técnicos da Fiocruz
	3.3. Elaborar relatório dos resultados preliminares	José Carlos F. A. Filho	Mês 12	Mês 12	Relatório elaborado e submetido
	3.4. Determinar a doses e esquema de tratamento com anticorpo anti-VLA4 (AM): escore clínico	José Carlos F. A. Filho	Mês 13	Mês 17	Resultados obtidos de dose resposta do candidato anti-VLA4 IgG4 (AM).
	3.5. Comparar o efeito protetor do anti-VLA4 (AM) com o natalizumabe na progressão do EAE: escore clínico	José Carlos F. A. Filho	Mês 18	Mês 21	Resultados obtidos de determinação o prognóstico de cura e cinética remissão do quadro clínico comparativamente com o controle positivo Natalizumabe.
	3.6. Realizar avaliação histopatológica: histologia H&E e mielina	José Carlos F. A. Filho	Mês 15	Mês 21	Resultados obtidos de avaliação dos danos histológicos dos animais eutanasiados comparativamente com o controle positivo Natalizumabe.
	3.7. Analisar a infiltração inflamatória: citometria de fluxo do sistema nervoso central	José Carlos F. A. Filho	Mês 15	Mês 21	Resultados obtidos de avaliação dos perfis fenotípicos das células inflamatórias dos animais
	3.8. Elaborar relatório dos resultados	José Carlos F. A. Filho	Mês 22	Mês 22	Relatório elaborado e submetido

	3.9. Realizar reunião técnica bimestral de avaliação do andamento dos experimentos	José Carlos F. A. Filho, Marco Alberto Medeiros e Vinicius Cotta de Almeida	Mês 13	Mês 23	Aprovação dos relatórios com dados referentes a Meta 3 - pelos coordenadores técnicos da Fiocruz
META 4: Dossiê Final da prova de conceito no modelo pré-clínico em <i>Guinea Pig</i>	4.1. Realizar reunião técnica de avaliação de todos os resultados	José Carlos F. A. Filho, Marco Alberto Medeiros e Vinicius Cotta de Almeida	Mês 24	Mês 24	Avaliação dos dados com decisão de finalização do projeto ou repetição de algum resultado*
	4.2 Repetição de experimentos requeridos pelos coordenadores técnicos da Fiocruz	José Carlos F. A. Filho	Mês 25	Mês 28	Obtenção dos resultados dos experimentos de repetição
	4.3. Preparar relatório final para Bio-Manguinhos.	José Carlos F. A. Filho	Mês 29	Mês 29	Relatório elaborado e submetido
	4.4. Realizar reunião técnica de avaliação do relatório final		Mês 30	Mês 30	Aprovação do relatório final com dados referentes ao conjunto de experimentos pelos coordenadores técnicos da Fiocruz

Legenda

ATIVIDADES - Relacionar os elementos característicos da meta.

INÍCIO - Início da execução da atividade, identificado no cronograma como Mês 1, a contar da última assinatura do contrato.

TÉRMINO - Término da execução da atividade.

MARCO DE FINALIZAÇÃO - Indicar o rito de passagem para a próxima fase

* A repetição dos resultados ficará sujeita a decisão tomada na reunião na Meta 4 atividades 4.1, podendo não ser necessário.

6. EQUIPE TÉCNICA E COORDENAÇÃO

Colaborador: Vinicius Cotta de Almeida
Papel no projeto: Consultor Técnico
Responsabilidades E Competências: 1. Discussão dos dados; 2. Avaliação dos relatórios técnicos
Instituição: Fiocruz/IOC
Função na Instituição: Pesquisador
E-mail: vinicius.almeida@fiocruz.br

Telefone: (21) 98883-1059
Link Currículo lattes: http://lattes.cnpq.br/2586766800790204

Colaborador: Marco Alberto Medeiros
Papel no projeto: Consultor Técnico
Responsabilidades E Competências: 1. Discussão dos dados; 2. Avaliação dos relatórios técnicos; 3. Produzir e caracterizar os anticorpos monoclonais anti-VLA4; 4. Acompanhamento financeiro e gerenciamento do projeto.
Instituição: Fiocruz/Bio-Manguinhos
Função na Instituição: Pesquisador
E-mail: medeiros@bio.fiocruz.br
Telefone: (21) 99289-5028
Link Currículo lattes: http://lattes.cnpq.br/9880511317475456

Colaborador: José Carlos Farias Alves Filho
Papel no projeto: Líder Científico do projeto executado na USP
Responsabilidades E Competências: 1. Desenho, padronização e coordenação da execução dos experimentos; 2. Discussão e apresentação dos dados nas reuniões técnicas; 3. Preparo dos relatórios de acompanhamento; 4. Coordenação do projeto.
Instituição: USP
Função na Instituição: Pesquisador e professor.
E-mail: jcafilho@usp.br
Telefone: (16) 3315-3287
Link Currículo lattes: http://lattes.cnpq.br/1316491658346452

- Durante a vigência do projeto, profissionais pós-doc e técnicos serão contratados para compor a equipe técnica.

7. GERENCIAMENTO DE RISCOS

Meta	EVENTO DE RISCO (descrição sucinta do risco)	PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA (estimativa - alta, média ou baixa)	IMPACTO (estimativa: forte, médio ou fraco)	CATEGORIZAÇÃO/PRIORIZAÇÃO (definição da prioridade do evento - alta, média ou baixa)	RESPOSTA (descrição sucinta do plano de ação frente ao risco)	RESPONSÁVEL (responsável pela resposta ao evento de risco)
1 Desenvolver modelo de Esclerose Múltipla (EM) em guinea pig	Dificuldade técnicas de estabelecimento protocolo – atraso no cronograma com necessidade de ajuste deste.	Baixa	forte	alta	Repetir os experimentos e ajustar a dose do reagente para induzir a doença.	Prof. José C. Alves-Filho/USP
2 Ensaio pré-clínico de dose resposta com o Nalizumabe (NAT)	Problemas na definição da dose do anticorpo que promova regressão da doença – atraso no cronograma para ajuste do protocolo -	Baixa	forte	alta	Ajustar a dose do anticorpo monoclonal (NAT) – controle positivo	Prof. José C. Alves-Filho/USP
3 Ensaio de prova de conceito do Anti-VLA4 (AM) no modelo pré-clínico	Etapa 3.4. Insucesso em determinar a dose resposta	Alta	forte	alta	Repetição do estudo de dose resposta com anti-VLA4 (AM)	Prof. José C. Alves-Filho/USP
	Etapa 3.5. Não ocorrer a regressão da doença na avaliação do escore clínico dos animais tratados com anti-VLA4 (AM) ou regressão parcial	Alta	forte	alta	Repetição desta etapa com ajuste de dose	Prof. José C. Alves-Filho/USP
	Etapa 3.6 - Danos histopatológicos nos animais tratados ou parcial	Alta	forte	alta	Repetição desta etapa com ajuste de dose	Prof. José C. Alves-Filho/USP

	Etapa 3.7. Perfil inflamatório inalterados ou parcial	Alta	forte	alta	Repetição desta etapa com ajuste de dose	Prof. José C. Alves-Filho/USP
	Etapa 3.8. Relatório de ineficácia do anti-VLA4 (AM) no modelo animal	Alta	forte	alta	Interromper projeto	Prof. José C. Alves-Filho/USP
4 Dossiê Final da prova de conceito no modelo pré-clínico em Guinéa Pig.	O anticorpo não foi capaz de promover a regressão da doença no modelo	Alta	forte	alta	Interromper o projeto	Marco Alberto Medeiros/Bio-Manguinhos/Fiocruz

8. ASSINATURAS/ CARIMBOS (rubricar todas as demais páginas):

DE ACORDO:

Coordenador do Projeto/ Gestor da Fiocruz:
Marco Alberto Medeiros
Bio-Manguinhos

Coordenador do Projeto/ Gestor da Fiocruz:
Vinícius Cotta de Almeida
IOC

Coordenador do Projeto/ Gestor da Parceira:
Prof. Dr. José Carlos Farias Alves Filho

APROVAÇÃO

Representante legal da Fiocruz:

Mario Santos Moreira
Presidente da Fundação Oswaldo Cruz

Representante legal da Fiocruz/Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos:

Maurício Zuma Medeiros
Diretor – Bio Manguinhos

Portaria nº 113, de 4 de Janeiro de 2017/ PR-FIOCRUZ

Representante legal da Fiocruz/Instituto Oswaldo Cruz:

Tania Cremonini de Araújo Jorge
Diretora do IOC

Portaria n. 3.426 de 10 de dezembro de 2021

Representante legal FIOTEC:

Cristiane Teixeira Sedim
Diretora

Representante legal da UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (FMRP)

Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

Diretor da FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (FMRP)

Representante legal da Unidade EMBRAPPI FMRP-USP

Prof. Dr. Fernando de Queiroz Cunha
Coordenador Geral

Representante legal da FAEPA

Sonir Roberto Rauber Antonini
Diretor Científico

Representante legal da FAEPA

Dr. Valdair Francisco Muglia
Diretor Executivo



Documento assinado eletronicamente por **MAURICIO ZUMA MEDEIROS, Diretor do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos**, em 22/05/2024, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tania Cremonini de Araujo Jorge, Diretor(a) do IOC**, em 23/05/2024, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Carlos Farias Alves Filho, Usuário Externo**, em 23/05/2024, às 13:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIO SANTOS MOREIRA, Presidente**, em 23/05/2024, às 13:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDO DE QUEIROZ CUNHA, Usuário Externo**, em 23/05/2024, às 14:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Teixeira Sendim, Usuário Externo**, em 23/05/2024, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **SILVANA PISCHIOTTIN PERONI, Usuário Externo**, em 23/05/2024, às 17:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Valdair Francisco Muglia, Usuário Externo**, em 23/05/2024, às 18:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARCO ALBERTO MEDEIROS, Prestador de Serviço, CPF: 770.860.907-00**, em 24/05/2024, às 10:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **VINICIUS COTTA DE ALMEIDA, Pesquisador em Saúde Pública**, em 24/05/2024, às 11:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rui Alberto Ferriani, Usuário Externo**, em 24/05/2024, às 11:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sonir Roberto Rauber Antonini, Usuário Externo**, em 24/05/2024, às 19:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.fiocruz.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3678621** e o código CRC **094FF70F**.

Referência: Processo nº 25386.000526/2024-19

SEI nº 3678621