



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

A.1. DADOS CADASTRAIS**A.1.1. PROPONENTE**

A.1.1.1. Instituição

Razão Social: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA		Sigla: FFM
Nome Fantasia:		
CNPJ Próprio	Códigos do SIAFI	
Nº: 56.577.059/0001-00	UG Nº: 0	Gestão Nº: 0

Endereço: AVENIDA REBOUÇAS, Nº 381		Bairro: JARDIM PAULISTA	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05401-000	Caixa Postal:
Telefone: 1130164948, 1130164949	Fax:		
Email: FFM@FFM.BR	URL: WWW.FFM.BR		

Natureza Jurídica: 306-9 FUNDAÇÃO PRIVADA	
Atividade Econômica Predominante: 80.30-6 Educação superior	
Nº Empregados/Funcionários:	Receita anual: 1.255.683.000,00

A.1.1.2. Dirigente

Nome: ARNALDO HOSSEPIAN SALLES LIMA JUNIOR		Cargo: DIRETOR PRESIDENTE
CPF: 013.168.298-98	RG: 114200440	Orgão Expedidor: SSPSP

Endereço Residencial: AVENIDA REBOUÇAS, Nº 381		Bairro: JARDIM PAULISTA	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05401-000	Email: HOSSEPIANJR@FFM.BR
Telefone: 1130164948	Fax:		



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	Nº Prot. Eletr.: 1419952

A.1. DADOS CADASTRAIS

A.1.2. EXECUTOR

A.1.2.1. Instituição

Razão Social: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO		Sigla: HCFMUSP
Nome Fantasia:		
CNPJ Próprio	Códigos do SIAFI	
Nº: 60.448.040/0001-22	UG Nº: 0	Gestão Nº: 0
Endereço: AVENIDA DR. ENEAS DE CARVALHO AGUIAR, Nº 255		Bairro: CERQUEIRA CESAR
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05403-000
Telefone: 1126617704, 1126616200	Fax:	
Email: CONVENIOS.PUBLICOS@HC.FM.USP.BR	URL: HC.FM.USP.BR	
Natureza Jurídica: 111-2 AUTARQUIA ESTADUAL OU DO DISTRITO FEDERAL		
Atividade Econômica Predominante: 85.11-1 Atividades de atendimento hospitalar		
Nº Empregados/Funcionários:	Receita anual: 2.600.000.000,00	

A.1.2.2. Dirigente

Nome: Antonio José Rodrigues Pereira		Cargo: SUPERINTENDENTE
CPF: 106.527.498-01	RG: 11.813.671	Orgão Expedidor: SSP-SP
Endereço Residencial: Rua Dr. Ovídeo Pires de Campos, 225 - 5º andar		Bairro: Cerqueira César
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05403-010
Telefone: 1126616200, 1130618798, 1126617704	Fax:	
Email: antonio.pereira@hc.fm.usp.br		

A.1.2.3. Coordenador

Nome: ESPER GEORGES KALLAS		Cargo: DIRETOR
CPF: 538.859.456-49	RG: M-2108809	Orgão Expedidor: SSPMG
Endereço Residencial: AVENIDA DOUTOR VITAL BRASIL, Nº 1500		Bairro: BUTANTAN
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05503-000
Telefone: 1126279611	Fax:	
Email: ESPER.KALLAS@BUTANTAN.GOV.BR		



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	Nº Prot. Eletr.: 1419952

A.1. DADOS CADASTRAIS

A.1.3. CO-EXECUTOR(ES)

A.1.3.1. Instituição

Razão Social: INSTITUTO BUTANTAN		Sigla: IBUTANTAN
Nome Fantasia:		
CNPJ Próprio	Códigos do SIAFI	
Nº: 61.821.344/0001-56	UG Nº: 0	Gestão Nº: 0

Endereço: AVENIDA VITAL BRASIL, Nº 1500		Bairro: BUTANTAN	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05503-900	Caixa Postal:
Telefone: 1126249300, 1126279300		Fax:	
Email: INSTITUTO@BUTANTAN.GOV.BR		URL: WWW.BUTANTAN.GOV.BR	

Natureza Jurídica: 102-3 ÓRGÃO PÚBLICO DO PODER EXECUTIVO ESTADUAL OU DO DISTRITO FEDERAL	
Atividade Econômica Predominante: 24.51-1 Fabricação de produtos farmoquímicos	
Nº Empregados/Funcionários: 405	Receita anual: 100.000.000,00

A.1.3.2. Dirigente

Nome: ESPER GEORGES KALLAS		Cargo: DIRETOR
CPF: 538.859.456-49	RG: M-2108809	Orgão Expedidor: SSPMG

Endereço Residencial: AVENIDA DOUTOR VITAL BRASIL, Nº 1500		Bairro: BUTANTAN	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05503-000	Email: ESPER.KALLAS@BUTANTAN.GOV.BR
Telefone: 1126279611		Fax:	

A.1.3.3. Coordenador

Nome: ANA MARIA MORO		Cargo: PESQUISADOR/DIRETOR DE SERVIÇO
CPF: 110.881.528-64	RG: 5.043.043-9	Orgão Expedidor: SSPSP

Endereço Residencial: Rua Ipero nº 63 aptº 71		Bairro: Bairro	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05439-020	Email: anamoro@butantan.gov.br
Telefone: 1137223608		Fax: 1137261525, 1137261505	



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

A.3. DADOS DO PROJETO**A.3.1. DESCRIÇÃO DO PROJETO**

Título do Projeto: AMPLO-FLU Desenvolvimento de anticorpos monoclonais de amplo espectro para influenza A como abordagem profilática e terapêutica	Sigla: AMPLOFLU
Prazo Execução: 36 Meses	

Objetivo Geral (Objeto da Proposta):

Esta proposta tem como objetivo a identificação de anticorpos monoclonais neutralizantes de amplo espectro (bNmAbs) contra cepas de vírus influenza A, visando a produção de um coquetel de bNmAbs, a ser utilizado em ensaios pré-clínicos e clínicos, como potencial abordagem profilática e terapêutica. Se obtido sucesso nesses ensaios, esta abordagem trará um suporte sem precedentes nas estratégias de prevenção e tratamento de infecções por influenza A, especialmente para os grupos de indivíduos que não podem se beneficiar diretamente da proteção conferida pelas formulações vacinais existentes. Considerando-se a existência e o risco de surgimento de cepas de influenza A com potencial pandêmico, a descoberta de bNmAbs antecipa o enfrentamento de potenciais epidemias e pandemias que têm impacto sócio-econômico e na saúde pública. A identificação de bNmAbs também serve como base para o desenvolvimento de possíveis vacinas universais contra a Influenza, um campo de interesse científico.

Metas Físicas:

- 1 - 1 - Aplicação TCLE, coleta sangue, processamento e armazenamento em biorrepositório
- 2 - 2 - Isolamento e estudo dos anticorpos
- 3 - 3 - Seleção e caracterização dos anticorpos adequados
- 4 - 4 - Análise dos dados, elaboração de relatórios científicos

Justificativa Resumida:**Área Geográfica de Execução:**

Sudeste

Resumo da Equipe Executora:

O presente projeto contará com equipe multidisciplinar de pesquisadores, gestores, técnicos e estudantes e terá como objetivo a atuação nos temas de desenvolvimento de anticorpos monoclonais neutralizantes como estratégia de diagnóstico, profiláticas e/ou terapêuticas contra influenza. O gerenciamento do núcleo caberá a Gestão Geral que é responsável pelos recursos humanos e é constituída por duas gestoras. A coordenação do projeto será realizada pelo médico infectologista Prof. Dr. Esper Kallás e pela biomédica Dra. Cássia Silveira, ambos possuem vasta experiência em pesquisas clínicas relacionadas a doenças infecciosas. O núcleo acadêmico é composto por uma equipe interdisciplinar e vários laboratórios parceiros nacionais e internacionais, neste grupo seria necessário o recrutamento de pessoal com formação em biomedicina, biologia, farmácia e áreas correlatas para auxílio na realização das etapas experimentais. A equipe clínica será composta por médicos para consultoria relacionada a questões clínicas específicas e aplicação de TCLE nos voluntários, enfermeiros e técnicos de enfermagem para a realização das coletas e será necessária a contratação de um especialista com formação superior para auxiliar nas demandas regulatórias e documentais relacionadas ao projeto e de um serviço de transporte de amostras, pois serão realizadas coletas no IB que deverão ser enviadas para a Faculdade de Medicina da USP onde serão devidamente processadas e armazenadas até o momento do uso para os testes in vitro. A equipe administrativa é composta por pessoal com expertise em assuntos relacionados ao planejamento financeiro, gestão comercial e planejamentos estratégicos. O projeto, internacionalmente competitivo, também contará com a parceria e colaboração de uma equipe de pesquisadores do Instituto Butantan e George Washington University (GW). O IB conta com equipe interdisciplinar que possui experiência na produção de anticorpos monoclonais além da equipe da fábrica de influenza, que nos permitirá realizar as coletas dos voluntários. A equipe da GW é composta por mestres e doutores com a experiência necessária para auxiliar em várias etapas do processo de desenvolvimento do que está sendo proposto, será necessária a ida de um dos pesquisadores envolvidos na parte experimental até GW para que seja realizado o devido treinamento e transferência de tecnologia relacionada a etapa de Single Cell Immune Profiling, metodologia esta que é pioneira no Brasil e já bem estabelecida pelo grupo do Dr. Watkins. Espera-se que a congregação de esforços comuns contribua fortemente para alavancar as soluções desejadas.

Resumo do Orçamento:

Para a execução da presente proposta, segue o descritivo orçamentário referente à:
Despesas correntes
Bolsas:

- (1) Superior completo em enfermagem, Gustavo Coutinho Resende, ATIVIDADE: coleta de amostras de sangue periférico de trabalhadores da fábrica de vacinas de influenza do Instituto Butantan;
- (1) Mestrado completo em Biomedicina, Biologia ou áreas correlatas, Claudia Satiko Tomiyama, ATIVIDADE: processamento de amostras de sangue periférico de trabalhadores da fábrica de vacinas de influenza do Instituto Butantan, gestão do biorrepositório de amostras;

(1) Mestrado em andamento em Imuno-Infecto, para seleção, ATIVIDADE: Caracterização e análise funcional dos mAbs purificados (HI, ensaio de ELISA e avaliação da capacidade de neutralização por pseudovírus);

(1) Doutorado em andamento em Imuno-Infecto, para seleção, ATIVIDADE: Amplificação e sequenciamento das regiões variáveis das cadeias leve (VL) e pesada (VH) das imunoglobulinas.

(1) Pós-Doutorado, mínimo 5 anos de experiência em P,D&I relacionada ao projeto, Cássia Gisele Terrassani Silveira, ATIVIDADE: Elaboração de relatórios e artigos científicos;

(1) Doutorado concluído em Imunologia, Mateus Vailant Thomazella, correspondendo ao valor total de R\$ 201.600,00, ATIVIDADE: Análise e compilação dos dados;

(1) Superior completo em área de saúde ATIVIDADE: apoio técnico no laboratório Bolsista 3

(1) Superior incompleto com experiência em laboratório, ATIVIDADE: apoio técnico no laboratório

Materiais

Descartáveis, incluindo tubos de coleta de sangue periférico, agulhas, pipetas sorológicas, ponteiros para micropipetas, tubos para citometria de fluxo, tubos e placas de 96 poços para PCR e imunoenaios, placas de petri e sistemas de filtração de meios de cultura celular.

Reagentes para processamento das amostras de sangue periférico, incluindo meio de densidade estéril para isolamento de linfócitos de sangue periférico com obtenção de células mononucleares de sangue periférico.

Reagentes para Isolamento de células B de memória HA-específicas utilizados probes proteicas para H1, H3, H5 e H7 por citometria de fluxo multiparamétrica, incluindo anticorpos conjugados a fluorocromos, soluções para realização das marcações de células, beads para calibrações dos citômetros.

Reagentes para Síntese das bibliotecas de cDNA com uso da tecnologia Next GEM, utilizando o equipamento 10x Chromium (10x Genomics)

Reagentes para amplificação e sequenciamento das regiões variáveis das cadeias leve (VL) e pesada (VH) das imunoglobulinas, incluindo reagentes para PCR, preparo e bibliotecas de sequenciamento, quantificação de ácidos nucleicos, reagentes e sequenciamento de nova geração.

Reagentes para seleção das sequências dos mAbs específicos promissores, construção e clonagem no vetor de expressão, e purificação dos anticorpos, incluindo reagente de cultivo de bactéria competentes, enzimas e kits para reações construção, purificação e expressão de vetores plasmidiais in vitro.

Reagentes para caracterização e análise funcional dos mAbs purificados (HI, ensaio de ELISA e avaliação da capacidade de neutralização por pseudovírus), incluindo reagentes ensaios de inibição de hemaglutinação, ELISA e ensaios de neutralização in vitro com pseudovírus

Reagentes para validação dos processos de construção e clonagem no vetor de expressão e purificação dos anticorpos, e caracterização e análise funcional dos mAbs purificados

Serviços

Serviço monitoramento temperatura e umidade sistema integrado e abrangente para monitoramento de temperatura e umidade, garantindo mais segurança e eficiência para os processos laboratoriais; atende aos requisitos regulatórios da Anvisa, FDA e outros órgãos reguladores da área da saúde, permitindo obter a validação, certificações e creditações aplicáveis.

Manutenção preventiva de citômetros de fluxo da marca BD Biosciences. A manutenção preventiva é o procedimento recomendado a cada seis meses e visa preservar o correto funcionamento do Instrumento por meio de uma avaliação criteriosa de desempenho, realizando-se limpeza, lubrificação, calibrações, alinhamentos e substituição de peças para corrigir desvios de performance e manter o instrumento em operação, de acordo com as especificações técnicas do fabricante.

Serviços de corridas de sequenciamento pelo Laboratório de Sequenciamento em Larga Escala (SELA) da Rede PREMIUM tem por finalidade realizar sequenciamento em larga escala.

Serviços de transporte produtos (sondas proteicas virais) desenvolvidos pelo nosso colaborador na Universidade George Washington para identificação de células B antígeno-específicas por citometria de fluxo

Passagens e Diárias para vinda do Pesquisador Colaborador Watkins da UGW

Despesas Acessórias com Importação, Importação dos materiais permanente importados - 12% do valor dos itens

Despesas Operacionais Administrativa - FFM - 5% valor do projeto

Despesas de Capital Material Permanente Nacional

(1) Conjunto de pipetas de alta precisão, multicanal, manual, com espaçador ajustável entre os canais, com faixas de volume 5-50µL, 20-300µL, 100-1000µL.

4 (quatro) Conjuntos de pipetas de alta precisão, monocal, manual, com faixas de volume 0,5-2µL, 1-10µL, 2-20µL, 10-100 µL, 50-200µL, 100-1000µL

(4) Computadores de alta performance com sistema operacional IOS, para o processamento e interpretação de dados da citometria de fluxo, onde é necessário um sistema operacional robusto para garantir o bom funcionamento de softwares específicos.

(3) Computadores, para atividades relacionadas ao projeto incluindo preparo de relatórios e artigos científicos.

Importado

Leitor de ELISA de alta performance, com capacidade de leitura de luminescência multimodal, fluorescência, absorbância, a ser alocado no LIM 60, detecta e quantifica pequenas quantidades de biomoléculas, como proteínas, com alta sensibilidade e especificidade. Essencial para experimentos que exigem detecção precisa de alvos moleculares em amostras biológicas, sendo capaz de detectar uma ampla faixa de concentrações de analitos, permitindo a análise de amostras com diferentes níveis de concentração e expressão e garantindo precisão na detecção e quantificação de imunoglobulinas recombinantes expressas in vitro.

Lavadora de Microplaca automatizada, a ser alocado no LIM 60, será usada para realização de imunoenaios (ELISA) oferecendo uma série de vantagens técnicas que aumentam a celeridade, eficiência, a precisão e a segurança dos ensaios em microplacas.

1 (um) Citômetro de Fluxo FacsAria Fusion, a ser alocado no LIM 60, contendo 4 lasers, com capacidade para análise simultânea de até 17 parâmetros e de fazer separação de até 4 populações celulares; apresenta performance e estabilidade superior ao instrumento existente em nossas dependências, auxiliando na reprodutibilidade e celeridade no processo da separação de células, contribuindo para a estabilidade da viabilidade celular do material, parâmetro crítico para a preparação da biblioteca de cDNA.

1 (um) Citômetro de Fluxo BD FACSymphony A5SE, um analisador de células, a ser alocado no LIM 60, que combina sistemas ópticos e eletrônicos capazes de comportar tanto o fluxo de trabalho da citometria fluorescente clássica, como a citometria espectral. Possui 5 lasers e 50 detectores, possibilitando a análise de 30 parâmetros, sendo dois parâmetros morfológicos e 28 cores (fluorescências). Apresenta performance e capacidade de analisar um número superior de parâmetros comparado ao instrumento existente em nossas dependências, possibilitando caracterizar em detalhes as populações de célula B com amplo espectro de reatividade cruzada.

1 (uma) Incubadora de CO2 com agitador, a ser alocado no LIM 60, utilizada para cultivo de células em condições controladas de temperatura, umidade, CO2 e agitação, para promover a distribuição homogênea de nutrientes e gases, ideal para o crescimento celular e a expressão de proteínas recombinantes; com alta temperatura de desinfecção, reduzindo o risco de contaminação.

Linha Temática:

Linha Temática I - Insumos Farmacêuticos Ativos

Tipo de desenvolvimento:

IFAs inovadores (verdes, químicos ou biológicos)

Descrição do Projeto:

Os vírus influenza (IVs) são patógenos pertencentes à família Orthomyxoviridae capazes de infectar humanos e animais; apresentam uma distribuição global causando epidemias anuais (sazonais), principalmente entre humanos. Os IVs geram infecções respiratórias altamente contagiosas que podem levar ao desenvolvimento de doenças graves e, em alguns casos, complicações com risco de morte (23).

Os IVs são categorizados em quatro tipos: A (IAV), B (IBV), C e D. Todos os IVs possuem um genoma que consiste em oito segmentos de RNA de fita única e polaridade negativa de aproximadamente 12-14kb (24,25). Os IAVs e IBVs possuem um genoma de oito segmentos que se apresentam na forma de um complexo viral ribonucleoproteico em que o RNA viral é encapsulado por nucleoproteínas e associado ao complexo polimerase que é responsável pela replicação viral (26). Na superfície viral dos IAVs e IBVs estão presentes duas glicoproteínas envolvidas na infecção viral: a hemaglutinina (HA), que liga-se ao ácido siálico na superfície das células hospedeiras e inicia a entrada do vírus; e a neuraminidase (NA), enzima que auxilia na replicação viral e permite que o vírus seja liberado das células infectadas. As glicoproteínas HA e NA desempenham um papel essencial na virulência e na patogênese do vírus influenza (23) e são os principais alvos antigênicos de anticorpos protetores induzidos durante a infecção natural ou após a vacinação. Como os vírus influenza adquirem mutações sazonais que resultam na evolução das proteínas do envelope viral, faz-se necessária uma atualização anual das vacinas contra influenza de modo a tornar as formulações vacinais compatíveis e protetoras para novas cepas circulantes (27).

O processo em que as proteínas virais de IVs sofrem mutações que levam a mudanças em sua cadeia de aminoácidos é denominado drift antigênico e influencia no reconhecimento do vírus pelo organismo do hospedeiro, gerando um escape da resposta de anticorpos neutralizantes e tornando-o mais virulento. É possível que um mesmo indivíduo infecte-se com diferentes subtipos de IAVs, com glicoproteínas HA e/ou NA diferentes. Neste cenário é possível que ocorra um rearranjo genético que resulta em um novo IAV com novas combinações de HA e NA. Este processo que culmina no surgimento de um vírus novo é denominado shift antigênico (28). Este fenômeno pode resultar em vírus com maior infectividade e com frequente escape da resposta neutralizante, uma vez que a população não possui imunidade contra novos subtipos de IAVs. Em virtude disso, estes vírus podem se espalhar rapidamente e potencialmente causar pandemia.

Durante o século passado, mais de dez dos subtipos de IAVs aviários sofreram transmissão zoonótica, i.e., passaram a infectar humanos. Três deles (H1N1, H2N2 e H3N2) causaram pandemias em humanos (29). Outros subtipos, incluindo H5N6, H6N1, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2, H10N7 e H10N8, também são capazes de causar infecção em humanos (30) porém nenhum surto relevante de Influenza em humanos foi associado a esses subtipos. Os subtipos de IAV aviária altamente patogênicos como H5N1 e agora H7N9, recentemente sofreram transmissão zoonótica, e apesar da falta de caracterização da disseminação entre humanos, infectaram centenas de pessoas (31). Particularmente, o vírus H5N1 tem preocupado as autoridades sanitárias já que há relatos de mais de 800 casos de infecção em humanos, com taxa de mortalidade de 52% (32). A mortalidade de IAVs é dependente do subtipo, por exemplo, a taxa de mortalidade do H1N1 é menor do que 15%, já as do H5N1 e H7N9 são superiores a 50% e 20%, respectivamente (33).

A vacinação sazonal específica para IAV, usando vírus inativados, tem um papel fundamental na prevenção da infecção e na proteção contra o agravamento da doença. Como IAVs estão sujeitos a variações antigênicas contínuas, as vacinas precisam ser atualizadas anualmente para corresponder aos vírus circulantes de acordo com os dados de vigilância de vírus respiratórios global. A eficácia da vacina é difícil de prever, podendo variar de 10% a 60%, e isso se deve, em partes, a incompatibilidades entre a vacina e os vírus circulantes (34-36). Nos indivíduos mais suscetíveis à doença grave, as respostas da vacina são subótimas e a proteção oferecida pela vacina não se mantém por longos períodos (23,37). Além disso, alguns indivíduos não podem se beneficiar da proteção vacinal devido a contra-indicações (reações alérgicas à proteína do ovo, por exemplo) ou por apresentarem condições que dificultam ou incapacitam na geração de uma imunidade protetora em resposta à vacina (38,39).

Juntamente com as vacinas, os medicamentos antivirais desempenham um papel vital no tratamento da infecção pelos vírus influenza e na prevenção de manifestações graves. Duas classes de drogas são atualmente aprovadas para influenza: (i) os adamantanos, que tem tido seu uso limitado devido à resistência entre os vírus influenza A circulantes; e (ii) os inibidores de NA (oseltavir, zanamivir, peramivir) que agem mimetizando a ligação do ácido siálico no sítio ativo da NA nos vírus influenza A e B (23,40). Esses medicamentos são usados principalmente para tratar indivíduos em estado grave e imunocomprometidos e, embora tenham desempenhado um papel crítico na contenção das taxas de mortalidade, a sua eficácia contra algumas cepas de IAV tem sido limitada devido à resistência antiviral (41). Em vista das limitações das vacinas e antivirais vigentes, é urgentemente necessário o desenvolvimento de abordagens profiláticas e terapêuticas de caráter universal para o enfrentamento da IAVs, principalmente considerando seu potencial pandêmico e risco de morte. Nesse contexto, o uso de anticorpos monoclonais neutralizantes de amplo espectro (bNmAbs) pode ser considerado uma estratégia com potencial profilático e terapêutico através de imunização passiva (64-67). Estudos na área de NmAbs terapêuticos têm nos mostrado que isotipos de IgG humanos podem ser identificados, manipulados e aplicados para a atividade efetora desejada, tanto para prevenção quanto para tratamento de indivíduos com restrição de vacinação e grupos prioritários (42).

Diferentemente do que ocorre com anticorpos policlonais, que podem se ligar a múltiplos epítopos do antígeno, os NmAbs são anticorpos únicos derivados de um único clone de célula B com afinidade e especificidade definida, se ligam a epítopos neutralizantes e possuem potencial terapêutico (43). Alguns NmAbs direcionados a patógenos já receberam aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para uso clínico, possuindo indicações que incluem a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR), prevenção e tratamento da infecção por antraz, prevenção da recorrência da infecção por Clostridioides difficile e tratamento da infecção pelo vírus Ebola (EBOV). Devido à rápida disseminação do SARS-CoV-2 em 2020, NmAbs para tratamento e prevenção da COVID-19 também receberam autorização para uso emergencial pela FDA nos EUA (44).

Diante do exposto, esta proposta tem como objetivo responder à necessidade de desenvolvimento de estratégias específicas e eficazes para o enfrentamento da influenza, buscando mitigar seus impactos ao se considerar o potencial pandêmico dos IAVs, os seus riscos para vida humana e para economia global. Além disso, também esperamos contribuir com o entendimento de epítopos amplamente neutralizantes e contribuir com o desenvolvimento racional de vacinas universais para Influenza. A imunização passiva com bNmAbs é considerada como uma estratégia viável para prevenir infecções virais, particularmente entre populações vulneráveis a manifestações graves como crianças, idosos, indivíduos imunocomprometidos e portadores de imunodeficiências, especialmente de vírus altamente variáveis. Alguns estudos na literatura têm demonstrado que os bNmAbs que se ligam à HA e NA, expressas no envelope dos IAVs, podem proteger camundongos e primatas não-humanos de infecções letais pelos IAVs quando administrados de forma profilática e terapêutica (revisado por (45)).

Embora a identificação de bNmAbs seja complexa devido à raridade dessas moléculas, o advento das tecnologias de Single Cell Immune Profiling tem possibilitado investigar com maior profundidade o repertório de anticorpos humanos (46). Essa abordagem metodológica está sendo implementada em nossa instituição em caráter pioneiro no Brasil, e a realização dessas técnicas já se encontra bem estabelecida em diversos laboratórios de pesquisa no mundo, inclusive no grupo de pesquisa do Dr. Watkins, atualmente na Universidade de George Washington, nosso colaborador de longa data e que tem trabalhado próximo ao nosso grupo. A transferência dessas tecnologias é factível graças à: (i) experiência prévia dos nossos pesquisadores em estudos de repertórios de anticorpos derivados de células B humanas e desenvolvimento de mAbs para tratamento e profilaxia de outras infecções virais (4,5,10); (ii) existência de infraestrutura em nossa instituição que viabiliza a execução das metodologias propostas; e (iii) uma colaboração bem estabelecida com nossos centros apoiadores (grupos de pesquisa do Instituto Butantan e da Universidade George Washington), que apresentam ampla expertise na área investigativa inerente a esta proposta. Dessa maneira, a pesquisa em questão oferece perspectivas para o desenvolvimento de biofármacos profiláticos e terapêuticos de última geração, mais eficazes na luta contra as infecções causadas pelos IAVs. Além disso, o projeto tem potencial para gerar conhecimento que pode orientar o desenvolvimento de vacinas mais abrangentes, capazes de induzir respostas imunes mais robustas e neutralizantes contra IAVs. Ademais, esta pesquisa permite o estabelecimento de tecnologias robustas que facilitam a produção de NmAbs em território nacional. Essas iniciativas aceleram nossas respostas a doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil, e fortalecem nossa capacidade de enfrentar novos desafios de saúde pública

Resumo publicável:

Os vírus influenza A (IAV) estão em constante evolução, causando epidemias sazonais e representam ameaças pandêmicas globais. O surgimento contínuo de novas cepas cada vez mais diversas restringem a eficácia das vacinas e antivirais existentes e, somando-se ao risco iminente de aparecimento de cepas com potencial pandêmico, o desenvolvimento de abordagens pan-IAV torna-se uma questão de saúde pública de alta prioridade. Nesse contexto, a descoberta e o desenvolvimento de anticorpos monoclonais neutralizantes de amplo espectro (bNmAb) é considerada uma estratégia com potencial de suprir as limitações das vacinas e das terapias antivirais vigentes. Diante do exposto, propõe-se a descoberta de anticorpos monoclonais neutralizantes (NmAbs) a partir da investigação do repertório de anticorpos específicos para diferentes subtipos de IAV derivados de células B humanas isoladas do sangue periférico de indivíduos com histórico de potencial exposição prévia a diferentes cepas desse vírus

Justificativa:

A infecção pelo vírus influenza A (IAV) pode progredir para uma doença grave e debilitante em humanos e animais. A Organização Mundial da Saúde aponta que as epidemias de influenza sazonais, majoritariamente causadas por IAV, resultam entre 3 e 5 milhões de casos e até 650 mil mortes por ano mundialmente. O IAV sofre mutações contínuas, com recombinação de segmentos e rearranjos do genoma, os quais proporcionam uma grande variabilidade dos vírus do gênero. Como resultado, existe um risco iminente para possíveis novas epidemias e pandemias relacionadas a esses vírus, tornando a eliminação da doença um desafio. Neste contexto, as vacinas contra o vírus Influenza são anualmente atualizadas considerando as cepas circulantes no ano anterior. Para 2024, por exemplo, a Anvisa informou que a vacina inativada trivalente contra a gripe será composta pelas cepas Influenza A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09, Influenza A/Thailand/8/2022 (H3N2) e Influenza B/Austria/1359417/2021 (B/linhagem Victoria), além de um vírus similar à cepa Influenza B/Phuket/3073/2013 (B/linhagem Yamagata), na formulação quadrivalente da vacina (47). Além da necessidade de atualização anual da vacina, outro fator limitante diz respeito à atenção especial necessária para pessoas com alergia a proteínas do ovo, visto o meio de produção da vacina. Há ainda um número relevante de indivíduos que apresentam condições que dificultam ou incapacitam a indução de resposta imune humoral por vacinas, incluindo aqueles com deficiências congênitas ou adquirida no desenvolvimento e maturação de células B, pacientes com câncer, com doenças autoimunes ou reumatológicas após terapia de depleção de células B, bem como pacientes com leucemia e linfoma associados com deficiência de imunoglobulina. Esses indivíduos, além de não se beneficiar da vacina, também constituem grupos de pessoas com alto risco para desenvolverem manifestações graves da doença (38,39). A terapia antiviral que tem sido utilizada para o tratamento da influenza causada por IAV e tem tido um impacto positivo importante na diminuição das taxas de mortalidade associadas à doença. Entretanto, a amplitude de ação dos medicamentos antivirais existentes pode ser limitada pelo aparecimento de novas cepas, e há o risco de desenvolvimento de resistência a terapias existentes. Assim, com a possibilidade do surgimento contínuo de novas cepas cada vez mais diversas e com o risco iminente de aparecimento de cepas com potencial pandêmico, o desenvolvimento de abordagens pan-IAV é uma questão de saúde pública de alta prioridade. Sendo assim, o uso de anticorpos monoclonais neutralizantes de amplo espectro (bNmAbs) contra os vírus influenza A é considerada uma abordagem profilática e terapêutica complementar às vacinas e das terapias antivirais vigentes mais indicadas. Os bNmAbs são bastante raros, entretanto é possível isolá-los com o advento das tecnologias de Single Cell Immune Profiling, que permitem uma abordagem investigativa profunda do repertório de anticorpos (46). Tais anticorpos são de extrema importância tanto para uso como estratégias profiláticas e terapêuticas quanto para o direcionamento no preparo de formulações vacinas racionais que induzam respostas imunes direcionadas a regiões conservadas e de vulnerabilidade viral (48).

Justificativa da participação das instituições no projeto:

- Proponente: A Fundação Faculdade de Medicina, instituída em 1986 pela Associação dos Antigos Alunos da Faculdade de Medicina da USP, é uma fundação de direito privado que apoia principalmente a FMUSP e o HCFMUSP. Há mais de 15 anos a FFM assumiu a figura de proponente dos projetos FINEP tendo o HCFMUSP como instituição executora, mantendo um setor específico para as atividades de gestão financeira e administrativa dos projetos, da assinatura do convênio até a prestação de contas final do projeto.

- Executora: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). por meio de seu Laboratório de Investigação Médica 60 (LIM 60). O Laboratório da disciplina de Imunopatologia e Alergia, possui infraestrutura e os equipamentos necessários para a execução do projeto como: sala de cultura, citômetros de fluxo, cabines de segurança biológica, equipamentos para realização de PCR, dentre outros. Além disso, o grupo responsável pela elaboração e execução dos protocolos propostos ficam alocados neste recinto.

O Centro de Pesquisas Clínicas é responsável pela coordenação clínica de diversos projetos desenvolvidos nos últimos anos. Possui infraestrutura e pessoal qualificado para realização de coletas de amostras, elaboração e submissão de documentação para o comitê de ética entre outras questões burocráticas relacionadas à pesquisa clínica.

- Coexecutora: Instituto Butantan (IB), São Paulo- SP - Brasil.

Parceiro de longa data do nosso grupo em diversos projetos, dentre eles o desta proposta. O IB, na condição de instituição co executora, atuará fornecendo o suporte intelectual e estrutural necessário para o sucesso do projeto, incluindo acesso à instalações laboratoriais e a equipamentos especializados bem como o acompanhamento e a validação dos procedimentos envolvidos na identificação, expressão e avaliação funcional in vitro dos anticorpos monoclonais em investigação, seguindo as boas práticas de produção de insumos farmacêuticos ativos, de forma que o produto final seja compatível para prosseguir para manufatura e aplicação direta de um novo imunobiológico. Além do mencionado acima, a participação do IB, como co executora deste projeto, também está associada à etapa de coleta de amostras (Coortes 1 e 2) mencionada nesta proposta, sendo a composição da Coorte 2 referente aos indivíduos que trabalham na fábrica de vacina para influenza do IB. A identificação de anticorpos monoclonais pan-influenza A, alvo deste projeto, é de interesse comum da FMUSP e do IB. Prevê-se a transferência de tecnologia para a fabricação dos IFAs identificados nas instalações da fábrica de monoclonais do IB, implementada em 2020.

- Centro apoiador: George Washington University (GWU), Washington -DC - Estados Unidos.

Também parceiro de longa data do nosso grupo em diversos projetos, dentre eles o desta proposta. Será responsável pela produção insumos relacionados com a produção dos anticorpos monoclonais neutralizantes, discussões científicas e transferência de tecnologia relacionadas a abordagens Single Cell Immune Profiling, metodologia esta que é pioneira no Brasil, portanto o auxílio desse colaborador experiente é essencial para o estabelecimento da técnica em nosso grupo de pesquisa, já implementada por eles na GWU.

O interesse comum de todos os colaboradores neste projeto é a identificação e o desenvolvimento bem sucedido de anticorpos monoclonais de amplo espectro contra o vírus da influenza A e suas diferentes cepas, com potencial tanto para tratamento quanto profilaxia no Brasil e em outros países, além da ampla divulgação em revistas de grande impacto científico. Este IFA tem potencial de uso dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) e fora do país, e sua manufatura é viabilizada pelas instalações da fábrica de monoclonais implementada no IB em 2020.

Justificar porque o IFA a ser desenvolvido é considerado inovador:

O uso de anticorpos monoclonais neutralizantes (NmAbs) de amplo espectro contra influenza A é considerado inovador por várias razões:

- (i) Por ser um abordagem específica, já que os NmAbs podem ser desenvolvidos para se ligar a regiões conservadas das proteínas virais, o que permite neutralizar várias cepas do vírus da influenza A, independentemente das mutações genéticas que ocorrem sazonalmente;
- (ii) Por sua aplicabilidade como abordagem de prevenção e tratamento, oferecendo uma estratégia abrangente para mitigar os impactos da doença;
- (iii) Por seu potencial em transpor os desafios associados à resistência viral, já que é possível o desenvolvimento de NmAbs direcionados à regiões altamente conservadas do vírus, sendo menos provável que as cepas virais desenvolvam resistência a eles, ao contrário de alguns medicamentos antivirais;
- (iv) Por seu potencial de imunização passiva, fornecendo imunidade temporária contra a influenza A em indivíduos expostos ou em risco, inclusive para aqueles com condições que incapacitam a geração de imunidade protetora pela formulações vacinais existentes;
- (v) Por apresentarem eficácia e segurança, especialmente em comparação com outras terapias antivirais, já que os NmAbs tendem a ser mais seletivos e com menos efeitos colaterais;
- (vi) E por possuírem o potencial de auxiliar o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, visto que a identificação de NmAbs de amplo espectro podem fornecer conhecimentos valiosos que ajudam a identificar alvos imunogênicos mais conservados.

Em resumo, o desenvolvimento e uso de NmAbs de amplo espectro contra influenza A representa uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento e prevenção dessa doença viral, oferecendo benefícios significativos em termos de eficácia, segurança e potencial de resposta a cepas virais emergentes.

Informar como a rota tecnológica a ser adotada promove significativa redução do custo:

O desenvolvimento e produção de anticorpos monoclonais (mAbs) contra influenza A e outras doenças infecciosas em solo brasileiro têm o potencial de promover uma significativa redução nos custos, principalmente devido às rotas existentes e suas implicações financeiras. Primeiramente, ao desenvolver e produzir mAbs localmente, evita-se custos relacionados à importação de materiais, como anticorpos e reagentes, que geralmente são onerosos devido a taxas alfandegárias e despesas de transporte. Além disso, a produção local elimina a dependência de fornecedores estrangeiros, reduzindo a vulnerabilidade a flutuações cambiais e interrupções na cadeia de suprimentos internacionais. Outro aspecto relevante é a simplificação logística. O transporte de materiais biológicos sensíveis, como mAbs, pode ser complexo e dispendioso, envolvendo condições específicas de temperatura e manipulação especializada. Ao produzir localmente, elimina-se a necessidade de longos períodos de transporte e armazenamento em condições controladas, o que reduz custos de frete e garantia de qualidade. Além disso, a produção nacional permite maior controle sobre os processos de fabricação, possibilitando ajustes e otimizações que atendam às necessidades específicas do mercado nacional. Isso inclui a flexibilidade para adaptar os processos de produção às demandas locais e aos requisitos regulatórios, evitando gastos adicionais com adaptações posteriores. Outro fator-chave é a economia de escala. Ao produzir mAb em larga escala para atender às necessidades do mercado interno, os custos unitários de produção tendem a diminuir. A implementação de processos eficientes e a produção em massa possibilitam diluir os custos fixos associados à produção, resultando em custos unitários mais baixos por volume de produção. Em resumo, o desenvolvimento e produção de mAb contra doenças infecciosas em solo brasileiro apresentam vantagens significativas em termos de redução de custos, graças à eliminação de despesas relacionadas à importação, simplificação logística, controle local sobre os processos de fabricação e economias de escala decorrentes da produção em massa. Essa abordagem não só torna os tratamentos mais acessíveis à população, como também fortalece a capacidade do país de responder a desafios de saúde pública de forma eficaz e sustentável.

Caso envolva pesquisa clínica, descrever o protocolo a ser empregado:

Não envolve pesquisa clínica fase I ou II. Apenas coleta de sangue.

Grau de Inovação:

Os anticorpos monoclonais (mAbs) constituem os biofármacos responsáveis pela maior fatia de lucro para indústrias farmacêuticas. Os mAbs são ferramentas que crescentemente são usados no tratamento de doenças como câncer; como imunomoduladores por exemplo para psoríase, inibindo citocinas importantes no desenvolvimento das lesões; em doenças alérgicas, atuando no controle da inflamação; e mais recentemente há a o maior apelo do uso de mAbs em doenças infectocontagiosas, especialmente virais, neutralizando o patógeno. No ano passado, em decorrência da pandemia da COVID-19, foram aprovados em caráter emergencial coquetéis de mAbs neutralizantes (NmAbs) para o tratamento da COVID-19 que apresentaram impacto positivo no desfecho da doença, diminuindo a mortalidade e o tempo de internação (49). Uma grande vantagem do uso de mAbs é em relação aos efeitos adversos, que em comparação a fármacos tradicionais são menos frequentes, devido a serem mais específicos. Os mAbs têm sido utilizados cada vez mais para tratamentos e profilaxia de doenças infecciosas graças à sua capacidade de neutralização. Os mais utilizados nos últimos anos são os denominados anticorpos amplamente neutralizantes ou superanticorpos, pois são altamente responsivos de forma cruzada, o que permite o uso de um único anticorpo para cepas diferentes de um mesmo vírus ou até mesmo vírus diferentes filogeneticamente mas que possuam similaridade (46). Em 2017, nosso grupo de pesquisa em parceria com o grupo do Dr. David Watkins, na época localizado na Universidade de Miami, produziu três NmAbs para prevenção do Zika vírus que foram testados em primatas não-humanos. Estes mostraram-se eficazes em impedir a replicação viral, alternativa eficaz no tratamento dessa doença, evitando a possibilidade de reatividade cruzada com o vírus da dengue, que leva ao realce dependente de anticorpos (RDA), o que é anulado por mutações nos NmAbs desenvolvidos (4). Em 2023, novamente em parceria com o grupo do Dr. David Watkins, agora na Universidade George Washington, foram produzidos NmAbs para tratamento de febre amarela, doença emergente que afeta não apenas o Brasil, mas outros países da África e América do Sul. Os resultados obtidos neste trabalho foram promissores, visto que os NmAbs encontrados se mostraram eficientes em prevenir a progressão da doença para casos graves e, por consequência, diminuiram a mortalidade dos macacos que receberam os NmAbs em fase aguda da doença (5). Ressalta-se, por fim, que a tecnologia de produção de NmAbs através do isolamento de células B de memória específicas para determinado patógeno através da abordagem Single Cell Immune Profiling já é bem estabelecida por nosso grupo colaborador, comandado pelo pesquisador Dr. David Watkins. O grupo conta com uma parceria com o Instituto Butantan, juntamente com o Laboratório Estratégico de Diagnósticos, que possibilita toda a análise da resposta humoral contra influenza, como com o Laboratório de Biofármacos, sob coordenação da Dra. Ana Maria Moro, que possui expertise no desenvolvimento de mAbs. Ademais, o Instituto Butantan está avançando no mercado de mAbs e nanobodies, tendo toda a estrutura necessária para o desenvolvimento e produção de mAb em sua fábrica, promovendo avanços na saúde pública e a inovação biotecnológica no Brasil. Neste sentido, esta proposta permitirá não apenas a consolidação de um processo tecnológico de amplo interesse científico, inovador e de elevada relevância para a saúde pública nacional, permitindo a produção em larga escala dessa biomoléculas pelo Instituto Butantan, como também o estabelecimento de nosso grupo de pesquisa, liderado pelo Dr. Esper Kallás, no cenário internacional da identificação de NmAbs para doenças infecciosas.

Risco Tecnológico:

O repertório de anticorpos de um indivíduo responde eficientemente a patógenos com os quais este entrou em contato ou foi imunizado artificialmente, os quais apresentam alta especificidade e afinidade, devido à processos como hipermutação somática, que acontecem durante o processo de desenvolvimento das imunoglobulinas e culminam na maturação da afinidade delas (50). Este repertório de anticorpos é uma rica fonte de potenciais agentes terapêuticos, mas seu tamanho e complexidade torna difícil examinar mais do que um pequeno pool do repertório total (51). Historicamente, uma variedade de abordagens foram desenvolvidas para caracterizar células B específicas à um antígeno em amostras de indivíduos infectados ou vacinados. Os métodos mais utilizados incluem triagem unicelular com probes de antígeno fluorescentes (52), triagens de células B imortalizadas (53) e cultura de células B (54). No entanto, estes métodos apresentam eficiência relativamente mais baixa para se obter informações das sequências do gene de anticorpos das cadeias variáveis pesadas (VH) e leve (VL). Avanços recentes no sequenciamento de próxima geração (NGS) permitem maior índice de rendimento de repertórios de anticorpos ao nível de sequência, e ao isolar células B individuais é possível desvendar o pareamento nativo de cadeias pesadas (HC) e leve (LC) (55).

A metodologia aqui proposta, é capaz de realizar o mapeamento de alto rendimento de sequências de receptores de células B com especificidade de antígeno. A utilização da plataforma Next GEM, 10x Chromium (10X Genomics) é capaz de mapear rapidamente sequências completas de receptores de células B de cadeia pesada e leve (BCR) específicas ao antígeno correspondente, sendo possível utilizá-la para identificar um novo anticorpo monoclonal amplamente neutralizante (bNmAb) em amostras de sangue de indivíduos infectados e/ou vacinados. Além disso, traça o perfil imunológico de célula única (Single Cell Immune Profiling) com tecnologia de código de barras para marcar células com um código de barras de oligonucleotídeo exclusivo. Com essa capacidade, os pesquisadores podem misturar reagentes de antígeno (probes) com células B de uma amostra de paciente, selecionar a ligação positiva de antígenos por meio de abordagens de preparação de amostras por citometria de fluxo e, em seguida, usar essa mistura celular como substrato para análise de perfil imunológico de célula única. O resultado final é uma medição baseada nas sequências de células B clonalmente relacionadas específicas ao antígeno. Essa abordagem baseada em células B humanas traz diversas vantagens, como (I) a eficiente interrogação de milhares de células B rapidamente, (II) estes mAbs são homólogos, portanto, apresentariam baixa imunogenicidade em humanos; (III) preservam o pareamento nativo de VH e VL observado na célula, que pode ser importante para a ligação ao antígeno, (IV) mAbs com pareamentos nativos geralmente apresentam menor imunogenicidade e maior potencial para desenvolvimento (68).

A tecnologia multiômica para geração de bibliotecas de cDNA de células únicas com o uso da plataforma Next GEM, 10x Chromium (10X Genomics), é uma abordagem inovadora na caracterização de bibliotecas para a região VDJ de anticorpos, não havendo sido utilizada por grupos de pesquisa no Brasil até o presente momento, gerando desafios na implementação local dessa tecnologia. Entretanto, a existência de uma colaboração bem estabelecida com o grupo de pesquisa do Dr. David Watkins da George Washington University, com ampla experiência na aplicação dessa metodologia, abre perspectivas concretas para a transferência dessa tecnologia para nossa instituição, permitindo também o treinamento de outros pesquisadores no uso dessa ferramenta que tem potencial de aplicação ampla. Além disso, o grupo do Dr. Kallás possui vasta expertise em estudos para isolamento de células B de memória de indivíduos e caracterização de anticorpos monoclonais (mAbs) com aplicação diagnóstica, profilática e terapêutica, como demonstrado previamente para doenças infecciosas como Zika (4,10) e febre amarela (5). Dessa maneira, por mais que existam dificuldades na implementação dessa nova abordagem tecnológica, é factível contornar a situação, caso seja necessário e realizar o isolamento de células B e a caracterização molecular de anticorpos por estratégias convencionais, essas já bem estabelecidas pelo grupo.

Metodologia:

A presente proposta tem como objetivo o desenvolvimento de anticorpos monoclonais neutralizantes (NmAbs) a partir da investigação de anticorpos específicos para diferentes subtipos de IAV derivados de células B humanas isoladas do sangue periférico de indivíduos com histórico de exposição prévia à diferentes cepas desse vírus.

Para tanto, nosso grupo já compôs uma primeira coorte de análise (coorte 1), composta por amostras de plasma e células mononucleares do sangue periférico (CMSP) que foram obtidas de um subgrupo de indivíduos participantes do estudo clínico para validação da eficácia da vacina quadrivalente para influenza, desenvolvida pelo Instituto Butantan (CAAE 16300519.3.2014.0068, NCT03927131), que foi conduzido no centro de pesquisas clínicas do HCFMUSP. Adicionalmente, serão obtidas amostras de plasma e CMSP de trabalhadores da fábrica de vacinas de influenza do Instituto Butantan (coorte 2), indivíduos que possuem exposição presumida às diferentes cepas e subtipos de IAV, aumentando-se assim as chances de se encontrar um possível NmAbs de amplo espectro (CAAE 76607423.6.1001.0068).

Inicialmente, será conduzida uma avaliação do perfil de resposta humoral para diferentes tipos e cepas do IAV por ensaios de inibição de hemaglutinação (IH), para determinação da capacidade hemaglutinante dos anticorpos nas amostras de plasma. Esta etapa inicial já foi finalizada nas amostras da coorte 1.

Com base nos resultados de IH, serão selecionadas as amostras CMSP dos indivíduos que apresentarem um espectro amplo de resposta humoral para diferentes cepas de IAV para a etapa de caracterização do repertório de anticorpos derivados de células B. Brevemente, células B de memória específicas para diferentes cepas de IAV, provenientes das amostras de CMSPs serão isoladas por citometria de fluxo multiparamétrica (FACS) com base no perfil de expressão de marcadores de superfície celular (CD3- CD14- CD56- CD19+ CD20+ CD38-). Em colaboração com o grupo do Dr. David Watkins, da Universidade George Washington, foram produzidas sondas proteicas biotilinações correspondentes aos principais alvos imunogênicos de H1N1, H3N2, H5N1 e H7N9, permitindo a identificação de células B específicas. Os ensaios de citometria de fluxo e isolamento celular serão realizados nas dependências do LIM 60.

As células B de memória específicas para IAV separadas por citometria de fluxo serão utilizadas para preparação de bibliotecas de cDNA com uso da tecnologia Next GEM, utilizando o equipamento 10x Chromium (10x Genomics), disponível na rede multiusuário da FMUSP. Para tanto, as células B de memória serão imediatamente transferidas para um chip Chromium Next GEM Chip G, na presença de Gel Beads-in-emulsion (GEMs), para geração de milhares de partições de célula única, cada uma contendo um código de barras de identificação individual. Cada GEM contém reagentes específicos para geração de bibliotecas cDNAs derivados de células B únicas que serão, posteriormente, submetidas à amplificação das regiões variáveis das cadeias leve (VL) e pesada (VH) das imunoglobulinas e ao sequenciamento desses segmentos gênicos utilizando-se a plataforma de sequenciamento de nova geração (Illumina). A análise das sequências de nucleotídeos e da proteína, e a identificação dos genes germinativos V (Variable gene), D (Diversity gene) e J (Joining gene) da Ig bem como o número de hipermutações somáticas nos sítios CDR (Região Determinante de Complementaridade) serão realizadas utilizando a ferramenta IgBLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/>). Todas as etapas de geração das bibliotecas de cDNA e sequenciamento serão realizadas em colaboração com o Laboratório de Sequenciamento em Larga Escala (SELA) e Laboratório de Sequenciamento de Célula Única da Rede PREMIUM da FMUSP.

Os produtos amplificados e purificados correspondentes às regiões VL e VH de imunoglobulinas anti-IAV serão combinados para constituir imunoglobulinas recombinantes (rIgG1) as quais serão sintetizadas após clonagem em vetores de expressão de mamíferos contendo a porção constante Fc. As IgG1 recombinantes serão transfectadas em células HEK Exp293 e, após cultivo, o sobrenadante da cultura celular será coletado e purificado utilizando resina de Proteína A.

Após a obtenção dos anticorpos monoclonais purificados será realizada a caracterização e análise funcional dos mesmos por testes de ELISA e capacidade de neutralização dos mAbs produzidos por pseudoneutralização, etapas que serão realizadas no LIM 60, que possui estrutura nível 2 de segurança biológica. Todo os processos envolvidos na expressão de rIgG1 e análise funcional passará por uma etapa de validação pelo Instituto Butantan, em parceria com os Laboratório de Biofármacos e Laboratório de Multipropósito, respectivamente, do instituto, que possuem expertise tanto na produção de mAb como na caracterização da resposta antiviral para influenza seguindo as BPL.

Se obtido sucesso e identificados NmAbs que sejam candidatos promissores, com base nos resultados das análises in vitro, pretende-se se estender essa proposta para estudos in vivo em modelos murinos, por meio do uso da Plataforma Ensaios Pré-clínicos de Segurança do Instituto Butantan, que possibilita a condução de ensaios de toxicidade, farmacológicos e de imunogenicidade em modelos animais (56). Inclui um setor de operação em contenção de Nível de Segurança Biológica 3, com certificação de BPL em implementação.

Relevância da Inovação - Aplicabilidade para o SUS:

O sucesso na obtenção de NmAbs de amplo espectro para IAVs proporciona um progresso para a saúde pública nacional, tendo-se uma abordagem profilática e terapêutica, suprimindo assim as limitações das vacinas e terapias antivirais existentes, e antecipando o enfrentamento de potenciais epidemias e pandemias. As infecções do trato respiratório estão entre as principais causas de morbimortalidade no mundo, com mais de 3 milhões de casos de influenza grave ocorrendo anualmente, afetando principalmente crianças abaixo dos 5 anos de idade, idosos e indivíduos de grupos de risco, i.e. indivíduos com doenças respiratórias crônicas, imunocomprometidos e gestantes. A principal medida profilática disponível atualmente é a vacina. Em 2023, foram aplicadas mais de 64 milhões de doses da vacina contra a influenza, atingindo uma cobertura aproximada de 60% da população-alvo. Ainda assim, apesar da vacina contribuir para uma redução na gravidade e mortalidade associada à infecção pelo IAV, o bloqueio à infecção ainda é um desafio, além da necessidade de atualização anual da composição vacinal. Ademais, a vacinação possui restrição para alguns grupos de indivíduos, como os alérgicos a proteínas do ovo.

Relevância da Inovação - Potencial impacto e relevância:

Considerando os objetivos descritos, a potencial aplicação para o SUS e o desenvolvimento e independência tecnológica do Brasil, esta proposta apresenta um impacto direto para a saúde brasileira, além de trazer um papel de protagonismo para o Brasil e para a nossa universidade, no campo da ciência e tecnologia.

A possibilidade de desenvolver uma abordagem profilática e terapêutica pan-influenza, suprimindo-se limitações das vacinas e antivirais existentes, é um ganho sem precedentes para a saúde pública nacional, ampliando o escopo de opções para intervenção nos grupos de maior risco para quadros graves da infecção pelo IAV, o melhor manejo e enfrentamento das epidemias sazonais, além de antecipar o enfrentamento de potenciais pandemias.

Além do impacto e benefícios diretos à saúde pública nacional, o desenvolvimento de um anticorpo para uso profilático ou terapêutico fortalece o setor tecnológico e de produção do país, trazendo maior independência produtiva e possibilitando que o setor industrial brasileiro atue desde a concepção de um novo produto (Pesquisa e Desenvolvimento) até o estabelecimento de sua eficácia por meio de ensaios clínicos, produção em larga escala e distribuição. Assim, é evidente a relevância desta proposta para o desenvolvimento científico e tecnológico do país.

Relevância da Inovação - Atendimento aos desafios produtivos e tecnológicos:

É de interesse do Ministério da Saúde do Brasil que novas tecnologias em saúde sejam incorporadas ao SUS, de forma a torná-lo mais preparado e desenvolvido para atender às necessidades de saúde vigente e as emergentes, a exemplo do ocorrido nos últimos anos diante da pandemia da COVID-19. Não obstante, o Ministério estabeleceu a Matriz de Desafios Produtivos e Tecnológicos em Saúde? (Portaria GM/MS nº 2.261, de 8 de dezembro de 2023), na qual são propostos uma série de desafios em saúde e as potenciais soluções produtivas e tecnológicas. Conforme apresentado nos blocos I e II do documento, os desafios concentram-se na preparação do SUS para emergências sanitárias e para doenças e agravos críticos para o SUS, respectivamente. Diante de tais desafios, o desenvolvimento de vacinas e novas opções profiláticas ou terapêuticas apresentam-se como soluções plausíveis. Neste sentido, esta proposta de estudo está em consonância com os desafios estabelecidos pelo Ministério da Saúde uma vez que tem por objetivo central a pesquisa por anticorpos monoclonais neutralizantes para uso profilático ou terapêutico contra a infecção causada pelo IAV.

A utilização de anticorpos monoclonais no tratamento e profilaxia de doenças infecciosas e não infecciosas é uma área de exploração em franco crescimento e com diversas aplicações já disponíveis no mercado. Um dos primeiros tratamentos realizados com o uso de monoclonais foi o uso do anticorpo monoclonal quimérico (camundo/humano) anti-CD20 de nome Rituximab, licenciado desde 1997 para tratamento de tipos de linfoma não-Hodgkin (57). Desde então, a tecnologia para obtenção e desenvolvimento de monoclonais se desenvolveu muito e uma série de outros anticorpos monoclonais com finalidade terapêutica foram desenvolvidos. No contexto das doenças infecciosas, alguns NmAbs já receberam aprovação para utilização no SUS, como por exemplo, a utilização do Pavilizumabe para prevenção da infecção pelo VSR em crianças prematuras, aprovado desde 2012 e disponibilizado pelo SUS (58). Mais recentemente, em outubro de 2023, um novo anticorpo monoclonal com atividade neutralizante contra o VSR, o nirsevimabe, foi aprovado pela ANVISA para ser utilizado como medida preventiva à infecção (59) e, segundo parecer conjunto das Sociedades Brasileira de Imunizações e de Pediatria, o nirsevimabe mostrou maior potência na redução da carga viral pulmonar em modelos animais comparado ao Palivizumabe, além de ser seguro, conforme apontado por estudos clínicos (60). Por fim, outros anticorpos monoclonais também já possuem aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para uso clínico, na prevenção e tratamento da infecção por antraz, prevenção da recorrência da infecção por Clostridium difficile e tratamento da infecção pelo vírus Ebola (EBOV) (61?63).

É evidente, portanto, o valor que os anticorpos monoclonais possuem como opções profiláticas ou terapêuticas no contexto das doenças infecciosas. Neste contexto, a pesquisa por um anticorpo ou coquetel de anticorpos monoclonais contra o IAV, para uso profilático ou terapêutico constitui uma abordagem tecnológica com impacto direto para o sistema de saúde nacional e também global, visto a elevada incidência de influenza anualmente e a gravidade desta infecção para determinados grupos populacionais, como crianças, idosos, indivíduos com problemas respiratórios crônicos e com algum grau de imunocomprometimento. A utilização dos anticorpos em associação ou alternativa à vacinação amplia o portfólio de possibilidades para tratamento e prevenção da influenza, com ações mais direcionadas aos grupos de maior risco, trazendo inúmeros benefícios para a população brasileira.

Questões regulatórias:

Por se tratar de um estudo que envolve a utilização de amostras humanas, este projeto será submetido para apreciação ética, seguindo os preceitos estabelecidos na Resolução 466/2012, da CONEP. A inclusão dos participantes será realizada perante a leitura e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo os requisitos éticos.

É importante ressaltar que o LIM-60 e o CPC2 oferecem uma estrutura adequada para realização de estudos envolvendo humanos, como ensaios clínicos e de experimentação laboratorial. Todo o acolhimento e acompanhamento dos participantes de pesquisa é realizado em uma unidade de pesquisa clínica já descrita. Toda a infraestrutura de pesquisa clínica é monitorada, além de possuir aprovação pela ANVISA e pelo NIAID/NIH.

Além da estrutura de um centro de pesquisa que permite o acolhimento dos participantes de pesquisa, há também disponível um laboratório de pesquisa, denominado Laboratório de Investigação Médica 60, localizado no terceiro andar da FMUSP, com os equipamentos listados no item de infra-estrutura, além de uma área multiusuário, uma sala para sorteamento celular, uma área com nível 2 de segurança biológica, uma área para armazenamento de tanques de nitrogênio líquido, uma área de suporte para soluções, lavagem e esterilização e duas áreas para pré- e pós-PCR. Possui também quatro áreas administrativas, com mesas, computadores e impressoras. Em suma, o laboratório oferece toda a estrutura para condução experimental necessária para esta proposta. Ressalta-se, por fim, que a área laboratorial, em sua totalidade, foi recentemente auditada pela Smiles (novembro de 2023), empresa contratada pelo NIAID/NIH e, portanto, segue os preceitos das Boas Práticas Laboratoriais (BPL).

Palavras-chave:

anticorpos monoclonais
influenza A
profilaxia
terapia pan-influenza

Resultados esperados:

Identificar anticorpos com capacidade neutralizante pan-influenza A e com potencial de aplicação profilática e terapêutica. É possível que os resultados tenham outras aplicações, como guiar o desenvolvimento de vacinas mais eficazes para influenza.



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO**META FÍSICA:** 1 - 1 - Aplicação TCLE, coleta sangue, processamento e armazenamento em biorrepositório

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Coleta das amostras de plasma de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de indivíduos participantes do estudo clínico da vacina quadrivalente do Instituto Butantan (NCT03927131)	Sangue coletado no LIM 60	1	6
2 - Coleta das amostras de plasma de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de trabalhadores da fábrica de vacinas de influenza do Instituto Butantan	Sangue coletado e processado no LIM 60	1	12
3 - Processamento do sangue coletado inserção em biorrepositório	Amostras identificadas e armazenadas	1	14

META FÍSICA: 2 - 2 - Isolamento e estudo dos anticorpos

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Avaliação da capacidade hemaglutinante (ensaio de inibição da hemaglutinação - HI) dos anticorpos dos anticorpos nas amostras de plasma dos indivíduos	Ensaio de hemaglutinação concluídos	1	12
2 - Isolamento de células B de memória HA-específicas utilizados probes proteicas para H1, H3, H5 e H7 por citometria de fluxo multiparamétrica	Células B de memória HA-específicas de todas as amostras isoladas	6	18
3 - Síntese das bibliotecas de cDNA com uso da tecnologia Next GEM, utilizando o equipamento 10x Chromium (10x Genomics)	Bibliotecas sintetizadas	13	24
4 - Amplificação e sequenciamento das regiões variáveis das cadeias leve (VL) e pesada (VH) das imunoglobulinas	Sequenciamento das imunoglobulinas finalizado	19	30

META FÍSICA: 3 - 3 - Seleção e caracterização dos anticorpos adequados

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Seleção das sequências dos mAbs específicos promissores, construção e clonagem no vetor de expressão e purificação dos anticorpos	Vetor de expressão construído e anticorpos purificados	19	30
2 - Caracterização e análise funcional dos mAbs purificados (HI, ensaio de ELISA e avaliação da capacidade de neutralização por pseudovírus)	anticorpos monoclonais caracterizados	25	34
3 - Validação da seleção das sequência dos mAbs específicos e caracterização dos mAbs purificados	Processos validados pelo Butantan	20	36



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 4 - 4 - Análise dos dados, elaboração de relatórios científicos			
ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Análise e compilação dos dados	Dados analisados	19	34
2 - Elaboração de relatórios e artigos científicos	Relatório entregue a artigos publicados	25	36
3 - Elaboração do dossiê do produto	Dossiê entregue para o Butantan	34	36



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

B.3 ORÇAMENTO**B.3.1 PLANO DE APLICAÇÃO**

(Valores em R\$)

Código	Grupos/Elementos de Despesas	FNDCT/ FINEP	CONTRAPARTIDA								TOTAL
			PROPONENTE		EXECUTOR		CO-EXECUTOR(ES)		INTERVENIENTE(S)		
			Fin.	Não Fin.	Fin.	Não Fin.	Fin.	Não Fin.	Fin.	Não Fin.	
3. DESPESAS CORRENTES		6.890.878,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.890.878,46
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	6.890.878,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.890.878,46
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	9.720,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.720,00
33.00.30	Material de Consumo	4.249.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.249.000,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	24.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	24.000,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	1.600.158,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.600.158,46
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	1.008.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.008.000,00
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		6.317.853,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.317.853,90
44.00.00	Investimentos	6.317.853,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.317.853,90
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	6.317.853,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.317.853,90
TOTAL GERAL		13.208.732,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	13.208.732,36



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

B.3.3. ORÇAMENTO**B.3.3. CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO / FNDCT**

(Valores em R\$)

METAS FINANCEIRAS		PARCELAS (MÊS)		TOTAL
Código	Grupos/Elementos de Despesas	1ª (1)	2ª (13)	
3. DESPESAS CORRENTES		3.661.590,16	3.229.288,30	6.890.878,46
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	3.661.590,16	3.229.288,30	6.890.878,46
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	6.480,00	3.240,00	9.720,00
33.00.30	Material de Consumo	2.338.000,00	1.911.000,00	4.249.000,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	16.000,00	8.000,00	24.000,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	797.110,16	803.048,30	1.600.158,46
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	504.000,00	504.000,00	1.008.000,00
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		6.317.853,90	0,00	6.317.853,90
44.00.00	Investimentos	6.317.853,90	0,00	6.317.853,90
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	6.317.853,90	0,00	6.317.853,90
TOTAL GERAL		9.979.444,06	3.229.288,30	13.208.732,36



Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio	Área: ASTD	Depto.: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

B.3.3. ORÇAMENTO**B.3.3. CONTRAPARTIDA**

(Valores em R\$)

Instituição: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO [Executor]

METAS FINANCEIRAS		CONTRAPARTIDA FINANCEIRA		CONTRAPARTIDA NÃO FINANCEIRA
		PARCELAS (MÊS)	TOTAL	
Código	Grupos/Elementos de Despesas	1ª (1)		
3. DESPESAS CORRENTES		0,00	0,00	0,00
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	0,00	0,00	0,00
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00
33.00.30	Material de Consumo	0,00	0,00	0,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	0,00	0,00	0,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	0,00	0,00	0,00
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	0,00	0,00	0,00
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		0,00	0,00	0,00
44.00.00	Investimentos	0,00	0,00	0,00
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	0,00	0,00	0,00
TOTAL GERAL		0,00	0,00	0,00



Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio	Área: ASTD	Depto.: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

B.3.3. ORÇAMENTO

B.3.3. CONTRAPARTIDA (Valores em R\$)

Instituição: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA [Proponente]

METAS FINANCEIRAS		CONTRAPARTIDA FINANCEIRA							CONTRAPARTIDA NÃO FINANCEIRA
		PARCELAS (MÊS)						TOTAL	
Código	Grupos/Elementos de Despesas	1ª ()	2ª ()	3ª ()	4ª ()	5ª ()	6ª ()		
3. DESPESAS CORRENTES		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.30	Material de Consumo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.00	Investimentos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL GERAL		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00



Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio	Área: ASTD	Depto.: DSAQ
FFM - FFM - 1419952	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952

B.3.3. ORÇAMENTO

B.3.3. CONTRAPARTIDA (Valores em R\$)

Instituição: INSTITUTO BUTANTAN [Co-Executor]

METAS FINANCEIRAS		CONTRAPARTIDA FINANCEIRA							CONTRAPARTIDA NÃO FINANCEIRA
		PARCELAS (MÊS)						TOTAL	
Código	Grupos/Elementos de Despesas	1ª ()	2ª ()	3ª ()	4ª ()	5ª ()	6ª ()		
3. DESPESAS CORRENTES		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.30	Material de Consumo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.00	Investimentos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL GERAL		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

RELAÇÃO DE ITENS ORIGINAL



Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio

FFM - FFM - 1419952

Nº Protocolo:
1419952

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.14/15: Diárias (Pessoal Civil/Militar)

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Diárias no país	Permanência do pesquisador David Watkins	FFM	18	540,00	9.720,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:	9.720,00
-------------------------------------	----------


Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio
FFM - FFM - 1419952
**Nº Protocolo:
1419952**
B.3. ORÇAMENTO
B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1
33.00.30: Material de Consumo Nacional

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Materiais descartáveis de coleta e de laboratório	Coleta de sangue, criopreservação, realização de PCR e imunoenaios, cultura celular, incluindo pipetas sorológicas, ponteiros para micropipetas, tubos para citometria de fluxo, placas 96 pocos	FFM	1	700.000,00	700.000,00
Reagentes para processamento das amostras de sangue periférico total	incluindo meio de densidade estéril para alto rendimento de isolamento de linfócitos de sangue periférico com obtenção de células mononucleares de sangue periférico, correspondendo ao valor total	FFM	1	26.000,00	26.000,00
Reagentes para citometria de fluxo e separação de células B antígeno-específicas por Fluorescence Activated Cell Sorting,	incluindo anticorpos conjugados a fluorocromos, soluções para realização das marcações de células com os anticorpos mencionados, beads para calibrações dos citômetros de fluxo	FFM	1	260.000,00	260.000,00
Reagentes para preparação de bibliotecas de cDNA de células únicas	Materiais para técnica que utilizará a plataforma Chromium da 10x Genomics,	FFM	1	1.138.000,00	1.138.000,00
Reagentes para amplificação e sequenciamento das regiões variáveis das cadeias leve e pesada das imunoglobulinas	Reagentes para realização de PCR, preparo e bibliotecas de sequenciamento, para quantificação e avaliação de integridade de ácidos nucléicos e dispositivos para sequenciamento de nova geração	FFM	1	532.000,00	532.000,00
Reagentes para construção e clonagem dos vetores de expressão plasmidiais, expressão das imunoglobulinas recombinantes in vitro	Reagente de cultivo de bactéria competentes, enzimas e reagentes para reações construção de vetores plasmidiais, purificação de plasmídeos e cultivo de células e transfecção de vetor	FFM	1	764.000,00	764.000,00
Reagentes para xaracterização e análise funcional dos mAbs purificados,	reagentes para ensaios de inibição de hemaglutinação, ELISA e avaliação da capacidade de neutralização	FFM	1	329.000,00	329.000,00

	in vitro usando pseudovírus				
Materiais descartáveis para processos de validação de caracterização de mAbs purificados	Validar os processos do LIM 60 sob os parâmetros do Instituto Butantan	FFM	1	500.000,00	500.000,00
VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:					4.249.000,00



Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio	
FFM - FFM - 1419952	Nº Protocolo: 1419952

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.33: Passagens e Despesas com Locomoção

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Passagem internacional	Vinda Prof. Wallkins de Washington	FFM	3	8.000,00	24.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:	24.000,00
-------------------------------------	-----------

**Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio****FFM - FFM - 1419952****Nº Protocolo:
1419952****B.3. ORÇAMENTO****B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1****33.00.39: Despesas Acessórias de Importação**

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Despesas Acessórias importação citômetro FacsAria Fusion 4 (12%)	Despesas aduaneiras, frete	FFM	1	316.463,99	316.463,99
Despesas Acessórias importação citômetro Facs Symphony A5 (12%)	Despesas aduaneiras, frete, desembarço	FFM	1	368.636,14	368.636,14
Despesas acessórias importação lavadora placas 12%	Despesas aduaneiras, frete e desembarço	FFM	1	8.072,97	8.072,97
Despesas acessórias importação Leitor Elisa (12%)	Despesas aduaneiras, frete, desembarço	FFM	1	22.567,12	22.567,12
Despesas acessórias importação Incubadora com agitação (12%)	Despesas aduaneiras, frete, desembarço	FFM	1	17.418,24	17.418,24

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:**733.158,46**

**Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio****FFM - FFM - 1419952****Nº Protocolo:
1419952****B.3. ORÇAMENTO****B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1****33.00.39: Outras Despesas com Serviços de Terceiros/Pessoa Jurídica**

HCFMUSP							
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Periodo	Encargos(R\$)	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Serviços de monitoramento contínuo de temperatura e umidade	Sistema de monitoramento contínuo de parâmetros de equipamentos e ambiente para BPL	FFM	1	36	0	3.000,00	108.000,00
Manutenção preventiva de citômetros de fluxo da marca BD Biosciences	Manutenções semestrais de seis equipamentos para limpeza, lubrificação, calibração para manutenção BPL	FFM	1	36	0	1.000,00	36.000,00
corridas de sequenciamento pelo Laboratório de Sequenciamento em Larga Escala (SELA)	Serviços prestados por núcleo multiusuário	FFM	1	1	0	35.000,00	35.000,00
Transporte de amostras a partir da Univ George Washington	Transporte de sondas proteicas virais desenvolvidas pelo colaborador da UGW	FFM	2	1	0	30.000,00	60.000,00
Despesas operacionais administrativas (5%)	Despesas com gestão financeira e administrativa do projeto	FFM	1	1	0	628.000,00	628.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:**867.000,00**

**Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio****FFM - FFM - 1419952****Nº Protocolo:
1419952****B.3. ORÇAMENTO****B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1****33.90.18: Serviços de Terceiros - Bolsas**

HCFMUSP							
Justificativa	Nome Bolsista	Destinação	Tipo de Bolsa	Nº Meses	Hora/Mes	Valor Hora	Total (R\$)
Nível superior completo em enfermagem para coleta e amostras de sangue periférico dos sujeitos de estudo	Gustavo Coutinho Rezende	FFM		12	80	30,00	28.800,00
proffissional com mestrado em Biomedicina, Biologia ou áreas correlatas	Claudia Satiko Tomiyama	FFM		36	80	35,00	100.800,00
bolsas de nível mestrado em andamento na área de imunologia de doenças infecciosas	Bolsista 1	FFM		36	80	35,00	100.800,00
bolsas de nível doutorado em andamento na área de imunologia de doenças infecciosas	Bolsista 2	FFM		36	120	50,00	216.000,00
Bolsa em nível de pós-doc, com experiência em anticorpos monoclonais	Cassia Gisele Silveira Terrassani	FFM		36	80	70,00	201.600,00
Bolsa em nível de pós doc, com experiência em anticorpos monoclonais	Matheus Vailant Thomazella	FFM		36	80	70,00	201.600,00
Bolsa para graduado em biologia, biomedicina ou farmácia para apoio técnico	Bolsista 3	FFM		36	80	30,00	86.400,00
Bolsa para profissional com experiência em laboratório para apoio técnico	Bolsista 4	FFM		36	80	25,00	72.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:**1.008.000,00**

**Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio****FFM - FFM - 1419952****Nº Protocolo:
1419952****B.3. ORÇAMENTO****B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1****44.00.52: Equipamento e Material Permanente Nacional**

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Computadores de alta performance com sistema IOS	para o processamento e interpretação de dados de citometria de fluxo, onde é necessário um sistema operacional robusto para garantir o bom funcionamento de softwares específicos.	FFM	4	25.000,00	100.000,00
Computadores para pesquisadores	Preparo de documentos, relatórios, manuscritos científicos, pesquisa bibliográfica	FFM	3	8.000,00	24.000,00
Conjuntos de pipetas de alta precisão, multicanal, manual, com espaçador ajustável entre os canais, para 5 - 50 µL, 20 - 300 µL, 100 - 120 µL	Alíquotar - LIM 60	FFM	1	49.000,00	49.000,00
Conjuntos de pipetas de alta precisão, monocanal, manual, para volume 0,5 - 2 µL, 1 - 10 µL, 2 - 20 µL, 10 - 100 µL, 50 - 200 µL, 100 - 1000 µL	Aliquotar amostras LIM 60	FFM	4	8.800,00	35.200,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:**208.200,00**


Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio
FFM - FFM - 1419952
**Nº Protocolo:
1419952**
B.3. ORÇAMENTO
B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1
44.00.52: Equipamento e Material Permanente Importado

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Citômetro de Fluxo FacsAria Fusion 4 lasers e com capacidade para análise simultânea de até 17 parâmetros e de fazer sorter e até 4 pop celulares	Para separação de células, contribuindo para a estabilidade da viabilidade celular do material, parâmetro crítico para a realização da preparação da biblioteca de cDNA. Instalação no LIM 60	FFM	1	2.637.199,90	2.637.199,90
Citômetro de Fluxo BD FACSymphony A5SE - combina citometria fluorescente clássica e espectral.T5 lasers e 50 detectores:análise de 30 parâmetros	A ser instalado no LIM 60. possibilita caracterizar em detalhes as populações de célula B com amplo espectro de reatividade cruzada.	FFM	1	3.071.967,84	3.071.967,84
Lavadora para microplaca com 96 poços automatizada com sistema de dispensação	Para o LIM 60 para realização de imunoenaios (ELISA) oferecendo uma série de vantagens técnicas que aumentam a celeridade, eficiência, a precisão e a segurança dos ensaios em microplacas	FFM	1	67.274,79	67.274,79
Incubadora de CO2 com agitador	A ser alocado na sala de cultura células de nível de segurança biológica 2 plus do LIM 60. Agitação dá condições essenciais para a expressão eficiente de proteínas recombinantes in vitro	FFM	1	145.152,04	145.152,04
Leitor de ELISA de alta performance	Para o LIM 60. Detecção e quantificação de imunoglobulinas recombinantes expressas in vitro com precisão	FFM	1	188.059,33	188.059,33

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:
6.109.653,90


MAIS INOVAÇÃO BRASIL - SAÚDE - CONVÊNIO
AMPLOFLU
**Ref.:
0303/24**
**NºProt.Eletr.:
1419952**
**AMPLO-FLU DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS
MONOCLONAIS DE AMPLO ESPECTRO PARA INFLUENZA A
COMO ABORDAGEM PROFILÁTICA E TERAPÊUTICA**
**Contrato/Convênio Finep:
01.24.0615.00**
METAS FÍSICAS
1 - Aplicação TCLE, coleta sangue, processamento e armazenamento em biorrepositório

- Coleta das amostras de plasma de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de indivíduos participantes do estudo clínico da vacina quadrivalente do Instituto Butantan (NCT03927131) Período:
10/12/2024 a 10/05/2025
- Coleta das amostras de plasma de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de trabalhadores da fábrica de vacinas de influenza do Instituto Butantan Período:
10/12/2024 a 10/11/2025
- Processamento do sangue coletado inserção em biorrepositório Período:
10/12/2024 a 10/01/2026

2 - Isolamento e estudo dos anticorpos

- Avaliação da capacidade hemaglutinante (ensaio de inibição da hemaglutinação - HI) dos anticorpos dos anticorpos nas amostras de plasma dos indivíduos Período:
10/12/2024 a 10/11/2025
- Isolamento de células B de memória HA-específicas utilizados probes proteicas para H1, H3, H5 e H7 por citometria de fluxo multiparamétrica Período:
10/05/2025 a 10/05/2026
- Síntese das bibliotecas de cDNA com uso da tecnologia Next GEM, utilizando o equipamento 10x Chromium (10x Genomics) Período:
10/12/2025 a 10/11/2026
- Amplificação e sequenciamento das regiões variáveis das cadeias leve (VL) e pesada (VH) das imunoglobulinas Período:
10/06/2026 a 10/05/2027

3 - Seleção e caracterização dos anticorpos adequados

- Seleção das sequências dos mAbs específicos promissores, construção e clonagem no vetor de expressão e purificação dos anticorpos Período:
10/06/2026 a 10/05/2027
- Caracterização e análise funcional dos mAbs purificados (HI, ensaio de ELISA e avaliação da capacidade de neutralização por pseudovírus) Período:
10/12/2026 a 10/09/2027
- Validação da seleção das sequência dos mAbs específicos e caracterização dos mAbs purificados Período:
10/07/2026 a 10/11/2027

4 - Análise dos dados, elaboração de relatórios científicos

- Análise e compilação dos dados Período:
10/06/2026 a 10/09/2027
- Elaboração de relatórios e artigos científicos Período:
10/12/2026 a 10/11/2027
- Elaboração do dossiê do produto Período:
10/09/2027 a 10/11/2027



MAIS INOVAÇÃO BRASIL - SAÚDE - CONVÊNIO		
AMPLOFLU	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952
AMPLO-FLU DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS DE AMPLO ESPECTRO PARA INFLUENZA A COMO ABORDAGEM PROFILÁTICA E TERAPÊUTICA		Contrato/Convênio Finep: 01.24.0615.00

METAS FÍSICAS COM EQUIPE

4 - Análise dos dados, elaboração de relatórios científicos

- Elaboração do dossiê do produto Período:
10/09/2027 a 10/11/2027
CPF: 000.000.000-00 Renato Mancini Astray

1 - Aplicação TCLE, coleta sangue, processamento e armazenamento em biorrepositório

- Coleta das amostras de plasma de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de indivíduos participantes do estudo clínico da vacina quadrivalente do Instituto Butantan (NCT03927131) Período:
10/12/2024 a 10/05/2025
CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani

4 - Análise dos dados, elaboração de relatórios científicos

- Elaboração do dossiê do produto Período:
10/09/2027 a 10/11/2027
CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás
- Elaboração de relatórios e artigos científicos Período:
10/12/2026 a 10/11/2027
CPF: 000.000.000-00 Renato Mancini Astray
CPF: 000.000.000-00 Ana Maria Moro
CPF: 399.773.998-67 Anne Karoline Rocha Medrado Ventura
CPF: 402.660.088-28 Victória Lunardelli
CPF: 000.000.000-00 David Watkins
CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás
- Análise e compilação dos dados Período:
10/06/2026 a 10/09/2027
CPF: 000.000.000-00 Renato Mancini Astray
CPF: 000.000.000-00 Ana Maria Moro
CPF: 060.958.429-48 Matheus Vailant Thomazella
CPF: 000.000.000-00 David Watkins
CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás

3 - Seleção e caracterização dos anticorpos adequados

- Validação da seleção das sequência dos mAbs específicos e caracterização dos mAbs purificados Período:
10/07/2026 a 10/11/2027
CPF: 000.000.000-00 Renato Mancini Astray
CPF: 000.000.000-00 Ana Maria Moro
CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás
- Caracterização e análise funcional dos mAbs purificados (HI, ensaio de ELISA e avaliação da capacidade de neutralização por pseudovírus) Período:
10/12/2026 a 10/09/2027
CPF: 000.000.000-00 Bolsista 4
CPF: 000.000.000-00 Bolsista 3
CPF: 000.000.000-00 David Watkins
CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás
- Seleção das sequências dos mAbs específicos promissores, construção e clonagem no vetor de expressão e purificação dos anticorpos Período:
10/06/2026 a 10/05/2027
CPF: 000.000.000-00 Bolsista 4

CPF: 000.000.000-00 Bolsista 3
 CPF: 000.000.000-00 David Watkins
 CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
 CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás

2 - Isolamento e estudo dos anticorpos

- Amplificação e sequenciamento das regiões variáveis das cadeias leve (VL) e pesada (VH) das imunoglobulinas Período:
10/06/2026 a 10/05/2027

CPF: 000.000.000-00 Bolsista 4
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 3
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 2
 CPF: 000.000.000-00 David Watkins
 CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
 CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás

- Síntese das bibliotecas de cDNA com uso da tecnologia Next GEM, utilizando o equipamento 10x Chromium (10x Genomics) Período:
10/12/2025 a 10/11/2026

CPF: 000.000.000-00 Bolsista 4
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 3
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 2
 CPF: 399.773.998-67 Anne Karoline Rocha Medrado Ventura
 CPF: 402.660.088-28 Victória Lunardelli
 CPF: 000.000.000-00 David Watkins
 CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
 CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás

- Isolamento de células B de memória HA-específicas utilizados probes proteicas para H1, H3, H5 e H7 por citometria de fluxo multiparamétrica Período:
10/05/2025 a 10/05/2026

CPF: 000.000.000-00 Bolsista 4
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 3
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 1
 CPF: 445.144.078-52 Thaís Rezende
 CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
 CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás

- Avaliação da capacidade hemaglutinante (ensaio de inibição da hemaglutinação - HI) dos anticorpos dos anticorpos nas amostras de plasma dos indivíduos Período:
10/12/2024 a 10/11/2025

CPF: 000.000.000-00 Bolsista 4
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 3
 CPF: 000.000.000-00 Bolsista 1
 CPF: 455.976.338-05 Leonardo Fontoura Ormundo
 CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani
 CPF: 538.859.456-49 Esper Georges Kallás

1 - Aplicação TCLE, coleta sangue, processamento e armazenamento em biorrepositório

- Processamento do sangue coletado inserção em biorrepositório Período:
10/12/2024 a 10/01/2026

CPF: 296.727.948-00 Claudia Satiko Tomiyama

- Coleta das amostras de plasma de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de trabalhadores da fábrica de vacinas de influenza do Instituto Butantan Período:
10/12/2024 a 10/11/2025

CPF: 352.775.468-71 Gustavo Coutinho Rezende
 CPF: 455.976.338-05 Leonardo Fontoura Ormundo
 CPF: 291.996.238-89 Cassia Gisele Silveira Terrassani

- Coleta das amostras de plasma de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de indivíduos participantes do estudo clínico da vacina quadrivalente do Instituto Butantan (NCT03927131) Período:
10/12/2024 a 10/05/2025

CPF: 352.775.468-71 Gustavo Coutinho Rezende
 CPF: 455.976.338-05 Leonardo Fontoura Ormundo

4 - Análise dos dados, elaboração de relatórios científicos

- Elaboração do dossiê do produto Período:
10/09/2027 a 10/11/2027



MAIS INOVAÇÃO BRASIL - SAÚDE - CONVÊNIO		
AMPLOFLU	Ref.: 0303/24	NºProt.Eletr.: 1419952
AMPLO-FLU DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS DE AMPLO ESPECTRO PARA INFLUENZA A COMO ABORDAGEM PROFILÁTICA E TERAPÊUTICA		Contrato/Convênio Finep: 01.24.0615.00

EQUIPE EXECUTORA

CPF	Nome	Função	Titulação	Tipo Equipe	Nº de Meses	Hrs/Semana	Hrs/Mês	Rec. Adic.
000.000.000-00	Ana Maria Moro	COORDENADOR	Doutor	NULO	36	5		N
399.773.998-67	Anne Karoline Rocha Medrado Ventura	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	20		N
000.000.000-00	Bolsista 1	BOLSISTA	Graduado	NULO	36	20		N
000.000.000-00	Bolsista 2	BOLSISTA	Mestre	NULO	36	30		N
000.000.000-00	Bolsista 3	BOLSISTA	Graduado	NULO	36	80		N
000.000.000-00	Bolsista 4	BOLSISTA	2o. grau	NULO	25	80		N
291.996.238-89	Cassia Gisele Silveira Terrassani	BOLSISTA	Doutor	NULO	36	20		N
296.727.948-00	Claudia Satiko Tomiyama	BOLSISTA	Mestre	NULO	36	20		N
000.000.000-00	David Watkins	CONSULTOR	Doutor	NULO	36	5		N
538.859.456-49	Esper Georges Kallás	COORDENADOR GERAL	Doutor	NULO	36	5		N
352.775.468-71	Gustavo Coutinho Rezende	BOLSISTA	Graduado	NULO	12	20		N
455.976.338-05	Leonardo Fontoura Ormundo	PESQUISADOR	Mestre	NULO	36	20		N
060.958.429-48	Matheus Vailant Thomazella	BOLSISTA	Doutor	NULO	36	20		N
000.000.000-00	Renato Mancini Astray	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	5		N
445.144.078-52	Thaís Rezende	APOIO TÉCNICO	Graduado	NULO	36	20		N
402.660.088-28	Victória Lunardelli	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	20		N

EQUIPE CIENTÍFICA

Projeto não possui equipe científica.

BOLSISTAS

Projeto não possui bolsas.

