

DOC. 02

**INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO QUE ENTRE SI CELEBRAM A FUNDAÇÃO
BUTANTAN E A CELLAVITA PESQUISAS CIENTIFICAS LTDA.**

Pelo presente instrumento particular celebrado e na melhor forma de direito as partícipes:

a) **FUNDAÇÃO BUTANTAN**, fundação de direito privado, com sede na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Avenida Vital Brasil nº 1500, Butantã, CEP: 05503-900, inscrita perante o CNPJ/MF sob o nº 61.189.445/0001-56, neste ato representado por seu Diretor Presidente, **Prof. Dr. Jorge Elias Kalil Filho**, brasileiro, casado, médico, portador da cédula de identidade RG nº 36.696.400-8 SSP/SP, registrado no CPF/MF sob o nº 177.516.590-68 doravante simplesmente denominado "FB"; e

b) **CELLAVITA PESQUISAS CIENTIFICAS LTDA.**, uma sociedade limitada organizada de acordo com as leis brasileiras, com sede na Alameda Santos, 1470, 9º andar, Jardim Paulista, CEP 01418-100, São Paulo-SP, inscrita no CNPJ/MF sob n 21.604.144/0001-27, neste ato representado pelo seu procurador **MARCELO HARTMANN**, brasileiro, casado, advogado, inscrito na OAB/SP sob número 157.698, doravante simplesmente denominada "CELLAVITA".

Doravante denominadas conjuntamente como "PARTÍCIPES" ou, individualmente, como "PARTÍCIPE".

CONSIDERANDO QUE a FB é uma fundação privada criada para dar suporte, mais especificadamente no desenvolvimento de suas atividades científicas, tecnológicas, culturais e de assistência social, ao Instituto Butantan, notadamente conhecido como importante centro de pesquisa biomédica e é responsável pelo desenvolvimento de grande parte de soros e vacinas consumidos e produzidos no Brasil, dentre outros.

CONSIDERANDO QUE a política de propriedade intelectual no âmbito do Instituto Butantan é decorrente do Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT) deste instituto, em conformidade com a Lei nº 10.973, de 2.12.2004, Decreto nº 5.563, de 11.10.2005, Lei Complementar nº 1.049, de 19.06.2008, Decreto nº 54.690, de 18.08.2009 e no Decreto nº 56.569, de 22.12.2010 e a. Resolução SS-53, de 10 de maio de 2012.

CONSIDERANDO QUE nos termos do Decreto nº 61.099, de 30 de janeiro de 2015, o Instituto Butantan é órgão da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde, da Secretaria de Saúde, do Estado de São Paulo, sediado na Avenida Vital Brasil nº 1500, Butantã, CEP: 05503-900, São Paulo/SP, inscrito no CNPJ/MF sob o nº 61.821.344/0001-56.

CONSIDERANDO QUE, de acordo com as Políticas de Propriedade Intelectual do Instituto Butantan, publicadas na Portaria do Diretor Técnico da Saúde III – 5, este é o titular dos referidos direitos decorrentes do Projeto.

CONSIDERANDO QUE a FB firmou um Contrato de Cooperação com o Instituto Butantan, por meio do qual lhe foi outorgado o direito e o dever de gerir todos os direitos decorrentes de propriedade intelectual no âmbito do Instituto Butantan.

As Partícipes firmam o presente instrumento regido pelas seguintes cláusulas:

CLÁUSULA PRIMEIRA – OBJETO

1.1. Constitui objeto do presente Convênio de Cooperação Científica e Tecnológica, regulamentar as condições para o desenvolvimento do PROJETO intitulado “Pesquisa translacional e clínica com tecnologia de células-tronco imatura da polpa dentária humana (hIDPSC) [human immature dental pulp stem cells] para aplicações, em doenças neurodegenerativas e hematopoéticas”, compreendendo a Fase I e dando ciência a necessidade das demais fases, conforme as atividades e resultados previstos no PLANO DE TRABALHO, que contém o plano de aplicação dos recursos financeiros, Anexo I, bem como disciplinar os direitos de PROPRIEDADE INTELECTUAL, porventura resultantes do PROJETO.

O Propósito visa englobar a doença de Huntington e/ou qualquer outra doença degenerativa que a CELLAVITA desejar aprofundar a análise.

Fazem parte integrante deste Acordo, como se nele estivessem transcritos, em seu inteiro teor, todos os documentos devidamente assinados e que sejam produzidos pelos **PARTÍCIPES** em razão da execução do PROJETO, bem como o Plano de Trabalho, disposto no Anexo I.

1.2. Todos e quaisquer direitos pré-existentes, que eventualmente se relacionem ao presente Acordo só poderão ser explorados para os fins do PROJETO, protegidos por expressa autorização específica, concedida previamente e por escrito pelo titular dos direitos pré-existentes, para o fim exclusivo de desenvolvimento do PROJETO, sem que haja qualquer transferência de titularidade de tais direitos, encerrando-se a autorização com a descontinuidade do presente Acordo.

RESULTADOS ESPERADOS DO PROJETO:

1.3. FASE I: (1) Execução de estudos pré-clínicos para *Doença de Huntington* (HD) empregando o modelo com ratos; (2) Obter a translação da terapia utilizando a tecnologia IDPSC para aplicação em DH, para a fase clínica.

1.4. DEMAIS FASES: Mediante os resultados obtidos na Fase I, se iniciará a execução das fases consequentes, até se ter a melhor terapia para a DH. Estas novas fases contemplam testes de segurança, ensaios clínicos, registro, dentre outras. A execução dessas novas fases estará condicionada a celebração de novos termos. A **CELLAVITA** manifesta, através do presente termo, o interesse em ser partícipe dos próximos termos a serem celebrados, assim como fazer os devidos aportes financeiros para viabilizar a execução das próximas etapas. Caso a **CELLAVITA** não venha a celebrar os termos futuros, ou não faça os devidos aportes financeiros, de maneira a viabilizar o prosseguimento no desenvolvimento, o presente instrumento considerar-se-á encerrado e a **CELLAVITA** restará ciente, através do presente Termo, que a **FB** estará livre para celebrar novos termos e continuar a desenvolver o PROJETO com terceiros. Nesta hipótese de encerramento do presente termo, os direitos de gestão de propriedade intelectual, que são de cotitularidade das **PARTÍCIPIES**, não mais serão de exclusiva gestão da **CELLAVITA**, mas sim das **PARTÍCIPIES** nas respectivas proporções fictícias ideais, ou seja, nos limites de seus direitos de acordo com a legislação vigente.

CLÁUSULA SEGUNDA – DA FORMA DE EXECUÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO

2.1. A **FB** e a **CELLAVITA** executarão em conjunto os trabalhos técnicos objeto do presente Acordo para os quais detenha competência e disponibilidade, podendo executá-los diretamente, ou por meio da subcontratação de profissionais, instituições e empresas de reconhecida competência em campos técnicos específicos, cabendo-lhe, porém, a coordenação geral dos programas técnicos e a elaboração de relatórios, de tal forma a bem cumprir com a qualidade e com os prazos dos serviços contratados.

2.2. Os pesquisadores que participarem da execução das atividades inerentes à execução do objeto do Acordo não sofrerão qualquer alteração nas suas vinculações trabalhistas com as respectivas entidades de origem, ficando, porém, sujeitos à observância das normas internas das **PARTÍCIPIES** em cujas instalações vierem a atuar.



2.3. Para fins de troca de correspondências, a **FB** e a **CELLAVITA**, desde já indicam os endereços abaixo, sendo certo que apenas as correspondências em forma de carta, e comprovadamente recebidas, poderão ser consideradas como comunicação válida e formal entre os mesmos.

2.3.1. FUNDAÇÃO BUTANTAN

Diretoria Técnica

A/C: Luciana Akissue de Camargo Teixeira

Contatos: Tel: 55 11 26279669

e-mail: luciana.teixeira@butantan.gov.br

Endereço: Avenida Vital Brasil, 1500

CEP: 05503-900 - São Paulo, SP

2.3.2. CELLAVITA ALAMEDA SANTOS, 1.470, 9 ANDAR, CEP 01418-001

A/C: MARCELO HARTMANN,

TEL 55 11 3372 9666

MARCELO@HARTMANNEFELBERG.COM.BR

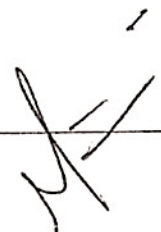
CLÁUSULA TERCEIRA – DOS REPRESENTANTES TÉCNICOS

3.1. A **FB** e a **CELLAVITA** desde já designam seus respectivos Representantes Técnicos, conforme item 3.1.1 desta Cláusula, os quais serão responsáveis pelo acompanhamento, fiscalização e execução do disposto na Cláusula Segunda do presente Instrumento.

3.1.1. São Representantes Técnicos de cada uma das **PARTÍCIPES**, previamente definidos, ficando desde já consignado que a **FB** não poderá substituir a Pesquisadora indicada sem a prévia anuência escrita da **CELLAVITA**, salvo por caso fortuito ou força maior, na forma do Código Civil:

3.1.1.1. **FUNDAÇÃO BUTANTAN**: Pesquisadora Irina Kerkis

3.1.1.2. **CELLAVITA** : Dr. Sabina Glozman



CLÁUSULA QUARTA – CONTRATAÇÃO DE SERVIÇOS TÉCNICOS ESPECIALIZADOS

4.1. A **FB**, para a realização do objeto do Acordo e nos termos do cronograma definido no Anexo I, poderá contratar serviços técnicos especializados (pessoas jurídicas ou físicas), adquirir bens de consumo, matérias e equipamentos, bem como todos os serviços necessários para execução da atividade aqui acordada, respeitado o orçamento que é parte integrante do presente instrumento. Eventual contratação não prevista em orçamento, sem anuência escrita da **CELLAVITA**, não a obrigará, salvo as hipóteses de caso fortuito e força maior.

4.2. Os terceiros contratados pela **FB** obrigam-se, por escrito, ao cumprimento de todas as disposições e deveres relativos à propriedade intelectual e a reserva e sigilo de informações relacionadas ao objeto deste Convênio, conforme disposto neste instrumento.

CLÁUSULA QUINTA – DO VALOR

5.1. A **CELLAVITA** se obriga a custear as pesquisas para o desenvolvimento do estudo denominado “Pesquisa translacional e clínica com tecnologia de células-tronco imatura da polpa dentária humana (hIDPSC) [human immature dental pulp stem cells] para aplicações, em doenças neurodegenerativas e hematopoéticas” abrangendo a fase I, objeto deste Acordo, bem como se dispõe a fazê-lo nas demais fases necessárias para o desenvolvimento, a serem oportunamente contratadas, nos termos do presente instrumento, até se ter a aplicação do uso das células-tronco da polpa dentária imatura humana (hIDPSC) em doenças neurodegenerativas

5.2. O valor dos recursos financeiros a serem aplicados pela **CELLAVITA** para execução da Fase I do **PROJETO** é de **R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais)**, conforme **PLANO DE TRABALHO**, que contém o plano de aplicação dos recursos financeiros, Anexo I;

5.3. As **PARTÍCIPIES**, oportunamente, ajustarão o orçamento para as demais **FASES** do **PROJETO**.

5.3.1. Caso as **PARTÍCIPIES** manifestem interesse na manutenção da cooperação para execução das demais **FASES**, será celebrado novo Termo, ficando sob incumbência da **CELLAVITA** de arcar com a integralidade dos valores do Projeto, nos termos do item 5.3 acima;

5.3.2. Caso qualquer das **PARTÍCIPIES** manifeste formalmente seu desinteresse na cooperação, ou, ainda, no silêncio pelo prazo de 90 (noventa) dias a partir da oferta indicada no item 5.3. acima pela **CELLAVITA**, a presente Cooperação restará encerrada, nos termos do item 1.4 do presente instrumento. Assim, cada **PARTÍCIPE** permanecerá com a titularidade dos direito(s) à Propriedade Intelectual que detiver na data de encerramento do presente contrato. Respeitado o encerramento do Contrato, cada **PARTÍCIPE** poderá, nos termos legais e nos limites de seus direitos continuar as pesquisas isoladamente.

5.3.3. Na hipótese de manutenção da cooperação nas fases consequentes do **PROJETO** pelas **PARTÍCIPIES**, e de a **CELLAVITA** não efetuar os aportes dos recursos necessários ao desenvolvimento das demais Fases, dentro do prazo de 90 dias contados do aceite de novo orçamento, a **FB** poderá ofertar o **PROJETO** a novos parceiros interessados no desenvolvimento e continuidade do **PROJETO**, nos termos do item 5.3.2 supra, sendo resguardados os direitos das **PARTÍCIPIES** até o momento da rescisão, bem assim as regras que se projetam para depois de encerrado o contrato.

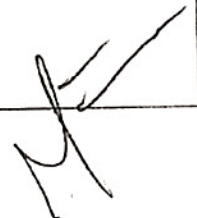
5.4. Pelo fiel e integral cumprimento das obrigações contratuais, a **CELLAVITA** concorda em pagar à **FB**, em moeda corrente nacional e em conta corrente a ser informada para **CELLAVITA**, o valor estabelecido na cláusula 5.2.

5.5. O valor de R\$ 125.600,00 (cento e vinte e cinco mil e seiscentos reais) deverá ser pago no prazo de 15 dias contados do recebimento, pela **CELLAVITA**, através de seu procurador, do presente contrato devidamente assinado pelos representantes do **BUTANTAN** e o valor de R\$ 74.400,00 (setenta e quatro mil e quatrocentos reais) deverá ser pago um ano após a assinatura do mesmo, conforme Plano de Aplicações dos Recursos do Plano de Trabalho, disposto no Anexo I.

5.6. A **CELLAVITA**, se necessário, e por meio de acordo das **PARTÍCIPIES**, vai disponibilizar, às suas expensas e excluído do orçamento, profissional com alta experiência técnica para auxiliar na execução do Propósito deste Acordo, mediante aprovação do REPRESENTANTE TÉCNICO DA **FB**.

CLÁUSULA SEXTA - ATRIBUIÇÕES E RESPONSABILIDADES DAS PARTÍCIPIES

6.1. DA **FB**:



- 6.1.1. Executar fielmente o objeto do Acordo, de modo diligente e eficiente, em rigorosa observância dos padrões tecnológicos vigentes.
- 6.1.2. Disponibilizar o Laboratório de Genética do Instituto Butantan para a execução do Propósito deste Acordo e, quando necessário e aprovado pelo Representante Técnico da **FB**, permitir acesso ao pessoal técnico porventura alocado pela **CELLAVITA** à equipe de execução do Propósito nas dependências da **FB** ou do Instituto Butantan.
- 6.1.3. Cumprir as obrigações sobre as leis aplicáveis, tais como as leis ambientais e de segurança, mantendo todas as autorizações necessárias para operar os equipamentos instalados nas suas dependências, realizando os testes e inspeções quando cabíveis.
- 6.1.4. Coordenar, em conjunto com a **CELLAVITA**, e participar das reuniões de avaliação sobre o andamento e execução do objeto do acordo, quando necessário.
- 6.1.5. Reportar à **CELLAVITA** o progresso dos trabalhos previstos neste Acordo a cada 6 (seis) meses e emitir relatório final de acordo sobre os resultados apurados em até 30 (trinta) dias após o término do presente Acordo.
- 6.1.6. Prestar contas anualmente à **CELLAVITA** acerca dos desembolsos e pagamentos realizados com o valor investido pela **CELLAVITA** para a execução do Propósito e devolver, ao final do Acordo, o saldo eventualmente não gasto na execução do Propósito, caso aplicável.
- 6.1.7. Garantir, em termos trabalhistas e na forma da lei, que a Responsável Técnica pelo projeto por parte da **FB**, Irina Kirkis, irá se dedicar a este Acordo até o encerramento dos trabalhos, objetivando cumprir fielmente o disposto no Plano de Trabalho.
- 6.1.8. Abrir conta corrente específica em instituição financeira oficial para recebimento do recurso financeiro a ser efetivado pela **CELLAVITA** para execução do objeto do acordo, em especial o determinado na Cláusula Quinta.

ok

6.1.9. Responsabilizar-se objetivamente pelos atos de seus prepostos, servidores e ou empregados, na forma da lei, inclusive no que concerne à confidencialidade, sigilo e respeito à propriedade intelectual da **CELLAVITA** e ou empresas de seu grupo econômico.

6.2. DA CELLAVITA

6.2.1. Respeitar todas as cláusulas estabelecidas neste Acordo.

6.2.2. Proceder aos aportes financeiros no valor e na forma estabelecida no Anexo I.

6.2.3. Alocar profissional técnico para auxiliar na execução do Propósito deste Acordo, quando solicitado e permitido pelo Representante Técnico da **FB**.

6.2.4. Responsabilizar-se objetivamente pelos atos de seus prepostos, servidores e ou empregados, na forma da lei, inclusive no que concerne à confidencialidade, sigilo e respeito à propriedade intelectual da **FB** da qual eventualmente venham a ter conhecimento.

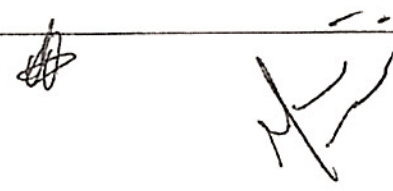
6.3. COMUNS A TODOS AS PARTÍCIPES

6.3.1. Obter, por escrito, de cada um dos envolvidos na execução do objeto do presente Acordo, ou que, de outra forma, venham a ter acesso às Informações Confidenciais em virtude do desenvolvimento das atividades, o compromisso de cumprir as obrigações contidas neste Acordo, encaminhando uma cópia à **FB** e à **CELLAVITA**, sendo que a **FB** ficará como responsável pela guarda destes documentos, devendo, porém, fornecer cópia à **CELLAVITA**, se solicitado.

6.3.2. Não divulgar quaisquer dados ou informações sobre o Acordo a terceiros, a não ser com prévia autorização da outra **PARTÍCIPE**.

6.3.3. Zelar pela reputação da outra **PARTÍCIPE**, não podendo qualquer uma delas utilizar-se do nome, marca ou logomarca das outras, sem prévia e expressa anuência.

16



CLÁUSULA SÉTIMA - DA CONFIDENCIALIDADE E DIVULGAÇÃO

7.1. Todos os assuntos, dados, resultados, processos, produtos e informações decorrentes da execução do objeto deste Acordo são de natureza sigilosa, independentemente de expressa menção à sua confidencialidade comprometendo-se as **PARTÍCIPIES**, e as pessoas que deles tenham ou venham a ter conhecimento, a observar medidas assecuratórias de salvaguarda.

7.2. As **PARTÍCIPIES** comprometem-se a manter segredo e a não divulgar, sob qualquer forma, as informações técnicas e comerciais que forem utilizadas na execução do presente Acordo, bem como os resultados do mesmo, mesmo que intermediários, não podendo ser revelados a terceiros, publicados em revista científica ou a imprensa em geral, sem o consenso prévio e por escrito da **FB** e da **CELLAVITA**, salvo após a publicação oficial de depósito de pedido de patente, com fim de exploração acadêmica ou comercial do objeto da cooperação

7.3. As obrigações de confidencialidade, sigilo, respeito à propriedade intelectual da outra parte, potencial ou efetiva, são irrevogáveis e irretiráveis, exceto a sua divulgação no mercado e na imprensa após a publicação oficial pelo INPI do respectivo depósito do pedido de patente com vistas à eventual exploração acadêmica ou comercial do objeto da cooperação, e permanecerão permanentemente válidas e eficazes mesmo na hipótese de denúncia ou rescisão do presente acordo pelo prazo de 05 (cinco) anos, com as ressalvas do item 7.4, infra.

7.4. As disposições de sigilo constantes nesta cláusula não se aplicarão quando qualquer informação, no todo ou em parte, se enquadrar em um dos seguintes casos:

7.4.1. Na hipótese de necessidade de divulgação de informações confidenciais a terceiros envolvidos na execução do objeto Contratual, desde que tais terceiros sejam autorizados por todas as **PARTÍCIPIES**.

7.4.2. As **PARTÍCIPIES** anuírem, por escrito, o contrário.

7.4.3. A informação for comprovadamente e de forma legítima do conhecimento da outro **PARTÍCIPIE** em data anterior à de sua divulgação e independentemente do presente Acordo;

7.4.4. A informação tenha notoriamente se tornado de domínio público, antes de sua divulgação ou mesmo após, desde que sem culpa de qualquer das **PARTÍCIPIES**;

7.4.5. A informação tenha sido recebida legitimamente de um terceiro que licitamente não estava obrigado à confidencialidade; e

7.4.6. Por determinação judicial, do Ministério Público e/ou governamental, para conhecimento das informações confidenciais.

7.5. As **PARTÍCIPIES** concordam que quaisquer publicações, anúncios ou divulgações de qualquer natureza, referente objeto do Acordo, somente poderão ser realizados se expressamente aprovados pelo **FB** e pela **CELLAVITA**, exceto nas condições indicadas nos itens 7.2 e 7.3.

CLÁUSULA OITAVA – DA PROPRIEDADE INTELECTUAL

8.1. Todos os resultados passíveis por proteção por direitos de Propriedade Intelectual – PI que venham a ser obtidos exclusivamente em razão da execução do Propósito deste Acordo pertencerão conjuntamente às **PARTÍCIPIES**, na proporção de 50% para cada parte. Para fins deste Acordo, PI significa invenções, inventos, modelos de utilidade, programas de computador, aperfeiçoamentos, metodologias e inovações técnicas, produtos ou processos, *know how*, privilegiáveis ou não, oriundos do Propósito, mas expressamente excluem a “PI de direitos pré-existentes”. “PI de direitos pré-existentes” significa quaisquer direitos de propriedade intelectual, de qualquer natureza, detidos pelas **PARTÍCIPIES** antes da assinatura deste Acordo, sendo certo que cada **PARTÍCIPE** continuará a deter a “PI de direitos pré-existentes”, a qual não é cedida, licenciada ou de qualquer outra forma disponibilizada à outra **PARTÍCIPE** por meio deste Acordo.

8.2. As **PARTÍCIPIES** concordam que a **CELLAVITA**, direta ou por meio de sociedade afiliada, será a responsável pelos custos relacionados ao depósito e manutenção dos Direitos de Propriedade Intelectual, sejam estes no Brasil ou no exterior. A Gestão dos Direitos de Propriedade Intelectual será feita pela **CELLAVITA**, em conjunto com a **FB**. Por Gestão dos Direitos de Propriedade Intelectual entende-se a prática dos atos necessários à obtenção e manutenção da proteção conferida aos Resultados pelos Direitos de Propriedade Intelectual, incluindo, mas não se limitando a, depósitos de pedidos, pagamento de taxas e anuidades, respostas às oposições, prorrogações e atuações em órgãos governamentais, bem assim sua exploração econômica.



tecnologia, na FASE I, devidamente corrigido e atualizado monetariamente, impreterivelmente até o terceiro ano de exploração comercial da referida tecnologia, cujo montante exato do prêmio será combinado entre as **PARTÍCIPES** em até 30 dias após início da mencionada exploração comercial da tecnologia.

8.4 - Não obstante a cotitularidade da(s) propriedade(s) intelectual(is) derivada(s) deste acordo de cooperação, fica certo e ajustado que os direitos comerciais dela(s) decorrente(s) serão exercidos e/ou administrados única e exclusivamente pela **CELLAVITA**, pelo período de vigência da(s) patente(s), inclusive com poderes para fixar valores para sua exploração e para sublicenciar estes direitos, sem qualquer tipo de direito e ou ingerência do **FB**, ressalvado os royalties previstos neste instrumento, sendo para tal a **FB** remunerada nos termos dos itens 8.1 e 8.3 acima.

8.4.1 Caso necessário, oportunamente, e caso a **CELLAVITA** esteja em dia com suas obrigações descritas nos itens 8.3.1 e 8.23.2, a **FB** se compromete a firmar documento que legitime eventual sublicenciamento da propriedade intelectual a terceiros pela **CELLAVITA**, junto a órgãos públicos e privados, no Brasil e ou no exterior, para atribuir formalidade jurídica ao compromisso supra mencionado, inclusive contrato de "LICENCIAMENTO DE PATENTE", independentemente de nenhuma contraprestação, que não os royalties previstos neste instrumento.

CLÁUSULA NONA – VIGÊNCIA

9.1. O presente Acordo terá vigência pelo período de 2 (dois) anos, contados a partir do pagamento mencionado na cláusula 5.5, supra, renovável automaticamente pelo mesmo prazo, se houver necessidade científica, mediante acordo entre as representantes técnicas de ambas as **PARTÍCIPES**, e diante de inércia das **PARTÍCIPES** em contrário.

9.1.1. Quaisquer alterações dos critérios estabelecidos no presente Acordo deverão ser realizadas mediante prévio e expresso acordo entre as **PARTÍCIPES** e formalizadas por Aditamento.

CLÁUSULA DÉCIMA - RESCISÃO

10.1. O presente Acordo poderá ser rescindido amigavelmente a qualquer tempo, por qualquer das **PARTÍCIPES**,



desde que notificada à OUTRA, por escrito, com uma antecedência mínima de 30 (trinta) dias, respeitando-se os prazos de execução dos trabalhos em andamento, e os direitos relativos à propriedade intelectual oriundas do presente contrato, bem assim os acertos de todas de eventuais contas pendentes.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - DAS INFRAÇÕES E DAS SANÇÕES ADMINISTRATIVAS

11.1. Os pagamentos não efetuados nas datas dos respectivos vencimentos estipulados sofrerão um acréscimo de 2% (dois por cento) de multa, além dos juros de mora de 1% (um por cento) ao mês, sem prejuízo do pagamento das despesas com cobrança.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA - FORO

12.1. Fica eleito o Foro da Capital do Estado de São Paulo, com renúncia expressa de qualquer outro, por mais privilegiado que seja, para toda e qualquer ação oriunda deste ajuste e que não possa ser resolvida de comum acordo entre as PARTÍCIPIES.

E, por estarem justos e acordados, as PARTÍCIPIES assinam o presente instrumento em 3 (três) vias de igual teor e forma, para um só efeito, juntamente com as testemunhas abaixo.

São Paulo, 25 de maio de 2015

 
CELLAVITA PESQUISAS CIENTIFICAS LTDA.

Nome: Marcelo Hartmann

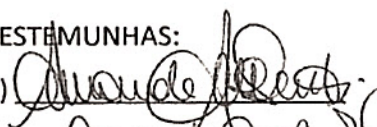
Cargo: procurador


FUNDAÇÃO BUTANTAN


Nome: Prof. Dr. Jorge Elias Kalil Filho

Cargo: Presidente

TESTEMUNHAS:

1) 
Nome: Amendo
RG: 24624103-2

CPF/MF: 252677308.31

2) 
Nome: Marcelo De Franco
RG: 10512891

CPF/MF: 085739068-63

ANEXO I

**ACORDO DE COLABORAÇÃO (INSTITUTO
BUTANTAN, SÃO PAULO, BRASIL -
CELLAVITA- BRASIL)**

PLANO DE TRABALHO

2015-2016

MPC

1. OBJETIVO	3
2. JUSTIFICATIVA DE INTERESSE ACADÊMICO	4-7
3. METAS	7
4. ETAPAS E FASES DE EXECUÇÃO	8
5. RESULTADOS ESPERADOS	10
6. RECURSOS FINANCEIROS	11
7. PRAZO	12
8. EQUIPE TÉCNICA E COORDENAÇÃO	12



TÍTULO DE PROGRAMA: *PESQUISA TRANSLACIONAL E CLÍNICA COM TECNOLOGIA DE CÉLULAS-TRONCO IMATURA DA POLPA DENTÁRIA HUMANA (CTIPDh) ["HUMAN IMMATURE DENTAL PULP STEM CELLS"] PARA APLICAÇÕES, NO BRASIL, EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E HEMATOPOÉTICAS.*

1. OBJETIVO

O objetivo da parceria acadêmica é viabilizar o desenvolvimento do estudo pré-clínicos com futuro emprego clínico de CTIPDh,:

- a. Reunir as competências (do Instituto Butantan e Cellavita) a fim de elaborar o Projeto Translacional na Doença de Huntington (DH) para submissão á Comissão Nacional de Ética em Pesquisa -CONEP para aprovação da Pesquisa Clínica, utilizando os resultados pré-clínicos previamente obtidos pela empresa Cellavita no tratamento das doenças neurodegenerativas, em particular os da DH.
- b. Executar o estudo pré-clínico da aplasia de medula óssea no modelo experimental em camundongo, que é exigido para submeter arquivos às autoridades brasileiras de saúde para futura pesquisa clínica;
- c. Executar os projetos e financiar as pesquisas de na área de Expansão em escala industrial de CTIPDh;
- d. Espera-se, com os resultados obtidos mediante a parceria do Instituto Butantan e Cellavita, irão possibilitar a abertura de novas possibilidades para o tratamento os Doenças Neurodegenerativas, em particular a DH e Doenças Hematopoéticas, em particular Aplasia de Medula óssea (AMO).

2. JUSTIFICATIVA DE INTERESSE ACADÊMICO

2.1 Justificativa de interesse acadêmico para elaborar o projeto clínico da DH

A doença de Huntington é uma doença hereditária, que danifica as células nervosas do Sistema Nervoso Central (SNC), causando a deterioração e perda gradual da função. Com isso, podem ser afetados o movimento, cognição (percepção, consciência, raciocínio, julgamento) e comportamento. Não há cura para a doença da Huntington e seu progresso não pode ser revertido ou desacelerado. A medicação pode controlar alguns dos sintomas, tais como irritabilidade ou movimentos excessivos. Tanto homens como mulheres com histórico de Huntington na família podem herdar a doença. Comumente, os sintomas



começam a aparecer durante a fase adulta. Em jovens (crianças), a doença de Huntington é desenvolvida antes de 20 anos de idade. Apenas 5% a 10% das pessoas com Huntington desenvolvem a condição ainda muito crianças, e o padrão das características pode ser diferente.

Anteriormente, pensava-se que entre 4 a 6 pessoas a cada 100.000 eram afetadas pela doença de Huntington. No entanto, a pesquisa no Reino Unido realizada em 2012 revelou que o número real de pessoas afetadas pela condição é de cerca de 12 a cada 100.000 pessoas. Acredita-se que o número de pessoas que têm o gene de Huntington, mas ainda não foram afetadas é o dobro das pessoas que têm os sintomas. No Brasil, sua prevalência fica entre 7 e 10 casos por 100 mil, mas imagina-se um índice maior porque são muitas as famílias numerosas e mal assistidas clinicamente. Há quem diga que chegou ao País acompanhando os bandeirantes no eixo São Paulo-Belo Horizonte. Mas, em redutos como Feira Grande, no interior alagoano, há uma incidência altíssima, devido alta ocorrência de casamento entre parentes aumentando para 75% a probabilidade de transmissão do tormento." No congresso no Rio de Janeiro, a proposta mais contundente foi a do trabalho em conjunto com pesquisadores, clínicos e famílias. Mônica Haddad, neurologista da USP e organizadora local do evento, diz que uma meta é melhorar os sinais psiquiátricos, motores e cognitivos em nome de uma melhora no bem-estar e qualidade de vida dos pacientes. Mas nos últimos anos a grande aposta, é a terapia modificadora da doença, algo que possa postergar o início dos sintomas ou desacelerar sua evolução. Nada à mão ainda, porém, mais concreto que a cura. "Uma analogia importante é o acontecido com a AIDS", diz Monica. "Antigamente se falava em cura, hoje é possível conviver com a doença e manter a qualidade de vida."

Fonte: <http://www.estadao.com.br/noticias/suplementos,a-danca-dos-nao-famosos,1077262.0.htm> ; 21 de setembro de 2013

2.1 Justificativa de interesse acadêmico para elaborar o projeto pré-clínico: Células tronco imaturas de polpa dentária: uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da aplasia de medula óssea.

A aplasia de medula óssea e ou anemia aplásica é uma doença, caracterizada por uma pancitopenia de moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade acentuada na medula óssea, com incidência de 2 a 4 pessoas por 1 milhão de habitantes ao ano em todo o mundo. Esta doença é caracterizada por um quadro de falência medular integral ou parcial, com substituição gordurosa dos elementos celulares e sem



nenhum sinal de transformação maligna ou mielodisplásico. Insuficiência de medula óssea podem afetar as células vermelhas do sangue, as células brancas do sangue (leucócitos) e plaquetas. A pancitopenia também pode ocorrer. As causas incluem: a. congênita, com mutações genéticas hereditárias - por exemplo, anemia Fanconi, anemia Diamante-Blackfan; b. adquiridos - vírus (vírus da hepatite B, vírus de Epstein-Barr, parvovírus B19); c. auto-imunidade, a radiação ionizante, agentes antineoplásicos, venenos (por exemplo, benzeno), drogas, hemoglobinúria paroxística noturna; d. defeitos de maturação - por exemplo, a vitamina B12 ou de ácido fólico; e. defeitos de diferenciação - eg, mielodisplasia e f. infiltração da medula óssea - por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo, carcinoma, leucemia de células pilosas. A forma de tratamento depende do paciente e suas particularidades clínicas, com o objetivo de optar pelo mais apropriado no momento ideal e de acordo com seus recursos disponíveis, sendo indicado para os casos moderados somente transfusões de concentrado de hemácias e plaquetas e tratamento suporte com antibiótico em casos de infecções. Para os casos graves, as principais intervenções são os transplantes de células da medula óssea (CMO) e terapias imunossupressoras. No entanto, o transplante com CMO é limitado, pois só pode ser realizado em pacientes com o antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico e, além disso, o número de células tronco hematopoiéticas (CTH) residentes na medula e ou sangue periférico reduz gradativamente com o avançar da idade o que restringe ainda mais os doadores aptos de CTH. Além disso, muitas vezes este transplante é associado a drogas imunossupressoras por longos períodos. Estas drogas apresentam vários efeitos colaterais como: hipertensão; hiperisurtismo; hiperplasia gengival; tremor; nefrotoxicidade, sendo que muitos pacientes não respondem adequadamente as terapias imunossupressoras. Desta forma, a busca por novas alternativas terapêuticas para as doenças hematológicas vêm crescendo continuamente. Em doenças hematológicas é comum a utilização de transplante de CTH, seja de forma alogênica ou autogênica para prevenir e tratar a doença enxerto-hospedeiro em seres humanos após o transplante de medula óssea e ou CTH.

2.3 Papel da Dra. Kerkis no desenvolvimento

Doenças neurodegenerativas

Em 2002, a Dra. Irina Kerkis isolou as células tronco da polpa dentária denominadas como células tronco da polpa dentária imatura (CTIPD) do inglês *immature dental pulp stem cells* (IDPSC). A polpa dentária de dentes-de-leite (bebês), os quais são descartados após a esfoliação, representa uma proveitosa fonte de células tronco jovens, que não suscitam quaisquer problemas éticos. Esse tipo de célula pode ser obtido



de dentes humanos extraídos, tanto permanentes como de leite, por digestão enzimática (Gronthos e outros, 2000; Miura e outros, 2003) ou por explante (Kerkis e outros, 2006). Recentemente, um novo método de ampliação de CTIPD foi publicado por Kerkis e coautores (Lizier e outros, 2012) o que resultou em marcadores biológicos únicos, os quais podem ser confirmados por métodos rigorosos de Controle de Qualidade, como os que têm sido aceitos na indústria de biotecnologia, os quais justificam o aprofundamento da exploração de CTIPD para suprimentos clínicos destinados a aplicações terapêuticas. As CTIPD são obtidas de tecido da polpa dentária, que se originam anatomicamente de tecido ectomesenquimal, mais precisamente, da crista neural. Estas células *in vitro* sofrem diferenciação uniforme em neurônios. O transplante de CTIPD *in vivo* resultou em enxerto denso em vários tecidos, incluindo neurônios. A lógica para a diferenciação do destino do neurônio está baseada na “memória” epigenética de ossos orofaciais, incluindo polpa dentária, comparada com aquela em ossos axiais ou apendiculares (medula óssea e crista ilíaca), com base em suas diferentes origens embriológicas. Maxilares, mandíbula, incluindo o osso dos alvéolos (isto é, dentina, polpa dentária e ligamento periodontal) são formados exclusivamente por células da crista neural, enquanto os ossos axiais e apendiculares desenvolvem-se na mesoderma. Os resultados acumulados da pesquisa coordenadas pela Dra, Irina Kerkis até o presente somado a origem ontológica da Polpa dentária (mecanismo natural fisiológica de neurodiferenciação sugerem a lógica para usar CTIPD para Regeneração Neural e Neuroproteção.

Aplasia de medula óssea

Sabe-se atualmente que essas as células tronco mesenquimais (CTM) estão presentes em todos os órgãos do corpo em seus tecidos mesenquimais, sendo suas fontes principais além da medula óssea, os tecidos adiposos e a polpa dentária (Kerkis & Caplan, 2012). Na medula óssea, as CTM são responsáveis por controlar as hematopoese através da secreção de vários fatores de crescimento e molécula bioativas. As CTM de diversos tecidos possuem similaridades quanto a expressão de marcadores e potencial diferenciação, no entanto, a polpa de dente possui vantagem em relação as demais fontes CTM, pois é facilmente obtida, não causa dor. Além disso, contém uma grande população de CTM e apresentam alta eficiência *in vitro* quanto à formação de colônias e à sua proliferação celular, comparada às CTM isoladas da medula óssea (Kerkis et al., 2006; Kerkis & Caplan, 2012). Assim, partindo do conhecimento prévio da capacidade promissora autócrina e parácrina das CTM, nas doenças hematológicas, estas células apresentam potencial para tratar as doenças hematológicas sem manifestar os efeitos colaterais



4. ETAPAS E FASES DE EXECUÇÃO

4.1 Passos ou estágios de implementação

- a) Este projeto não precisa de qualquer tipo específico da infraestrutura, pois será desenvolvido segundo a prática rotineira de trabalho do grupo da Dra. Kerkis.
- b) O Laboratório de Genética é dotado de boa infraestrutura, que permite o desenvolvimento deste projeto colaborativo. O Laboratório de Genética possui profissionais com formação acadêmica qualificada para que vão colaborar no desenvolvimento do projeto.
- c) O contato constante com a Cellavita será feito por Skype.
- d) As especificações para experimentos e especificações para suprimentos serão coordenadas pela Cellavita.

4.2 Cronogramas

- a) A elaboração do texto do projeto clínico: *Segurança e tolerabilidade utilização de CTIPDH via transplante intravenoso em pacientes com doença de Huntington (ST-CELL)*.

Primeiro Ano	Cronograma
Janeiro – Março	Levantamento dos dados de literatura científica e descrição do projeto
Abril	Submissão para o CONEP
Maior – Dezembro e Segundo Ano	Aguardar a decisão do CONEP e responder as possíveis pendências

- b) A cronograma de execução do projeto pré-clínico: *CTIPDH: uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da aplasia de medula óssea está apresentada abaixo.*

1º ANO	CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO DAS ATIVIDADES
JANEIRO	Atualização bibliográfica e Indução de aplasia medular através da do uso dose de radiação gama.
FEVEREIRO	Atualização bibliográfica e acompanhamento do processo aplásico através da realização de coleta sanguínea e aspirado medular seguido de avaliação hematológica. Cultivo e expansão das CTIPDH

5. RESULTADOS ESPERADOS

a) Através da inovação da pesquisa científica e tecnológica esperamos desenvolver um produto original para ser utilizado na terapia celular e medicina regenerativa e realizar transferência deste produto para o setor produtivo.

b) Este produto inicialmente será utilizada no tratamento dos pacientes da DH. O uso de células-tronco é uma terapia inevitável já que os mecanismos intracelulares e celulares estão envolvidos em DH fenótipo. Terapias utilizando os células tronco não vão ser capazes de combater DH devido a mecanismos moleculares, que induzem alterações celulares. No entanto, estas terapias são ferramenta essencial principalmente para prevenir ou combater as consequências de alterações moleculares, que induzem DH alterações celulares. A terapia com células-tronco também podem acelerar o processo de regeneração do tecido cerebral. Células-tronco são uma importante terapia, o que poderá ajudar a reconstruir uma área do cérebro que foi mais danificado em DH. A utilização somente das drogas é uma abordagem que não será capaz de reconstruir áreas cerebrais danificadas, especialmente nos últimos estágios do DH.

d) Utilização das hDPSCs no tratamento da aplasia de medula óssea é um grande desafio, pois é uma única opção conhecida até o presente data para estas doenças é o transplante das CTH. Nossos resultados preliminares indicam fortemente que seremos pioneiros e que podemos desenvolver um produto único do mundo biotecnológico que irá utilizar as células tronco do tipo mesenquimais para tal finalidade.

6. RECURSOS FINANCEIROS

O escopo inicial de curto prazo da pesquisa pré-clínica está delineado e orçado abaixo e, se desejados, serão discutidos estudos adicionais em condições mutuamente favoráveis no futuro, bem como alterados e orçados separadamente.

Orçamento de dois anos (R\$ mil)* (total R\$ 200.000,00)

Bolsa Pós-doutorado integral

Cristiane Valverde Wenceslau, Ph.D

R\$ 139.200,00 (5.800 x 24 = 139.200,00)



- Dr. Sabina Glozman pela Cellavita

Também participarão do projeto alunos de pós-graduação sob orientação da Dra Irina Kerkis, para garantia da formação de massa crítica de técnicos capazes de propiciarem suporte às empresas no longo prazo. A obtenção de bolsas de estudo para os alunos envolvidos será responsabilidade da equipe de pesquisadores do projeto. A empresa Cellavita poderá designar, sob sua responsabilidade, técnicos qualificados para acompanhar e apoiar as atividades laboratoriais desenvolvidas dentro da IB.

Quadro de Pessoal IB/Cellavita

Nome	Unidade /Dept	Remuneração	Regime de trabalho	Carga horária neste Convênio
Prof. Dra. Irina Kerkis Coordenador	Laboratório de Genética	Não	Integral	10 horas semanais
Dr. Sabina Glozman, CEO	Cellavita	Não	-----	10 horas semanais
Dra. Cristiane Valverde Wenceslau, Pós-doutorado, grupo do laboratório de Genética	Fundação Butantan	Sim	-----	40 horas semanais
Angelina Da Silva Cardoso Pinto, Auxiliar de Laboratório	Laboratório de Genética	Sim	CLT (20 horas)	12 horas semanais
Vivian Fonseca Gonzaga, Mestrado	Laboratório de Genética	Não	-----	40 horas semanais

M. J. Santos