

DOC. 06

Termo Aditivo nº 01/2016 ao Acordo de Cooperação

fundação
butantan

**TERMO ADITIVO Nº 01/2016 AO
ACORDO DE COOPERAÇÃO
CELEBRADO ENTRE A FUNDAÇÃO
BUTANTAN E A CELLAVITA
PESQUISAS CIENTIFICAS LTDA.**

FUNDAÇÃO BUTANTAN, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, instituída em 31 de maio de 1989 por escritura pública, devidamente registrada no 3o cartório de registro civil de pessoas jurídicas de São Paulo – SP, sob o nº 133326, inscrita no CNPJ/MF sob o no 61.189.445/0001-56, sediada na Avenida Vital Brasil no 1.500, Butantã, São Paulo – SP, CEP no 05503-900, representada, neste ato, por seu Diretor Presidente Prof. Dr. **ANDRÉ FRANCO MONTORO FILHO**, brasileiro, casado, economista, portador do RG no 2.900.222 e inscrito no CPF no 002.288.858-68, com endereço especial no local acima indicado, doravante denominada **FB** e, de outro lado, **CELLAVITA PESQUISAS CIENTIFICAS LTDA.**, uma sociedade limitada organizada de acordo com as leis brasileiras, com sede na Rua Martinho Leardine, 296, Jardim Paiquele, Valinhos, Estado de São Paulo, CEP 13271-650, inscrita no CNPJ/MF sob n 21.604.144/0001-27, neste ato, representada pelo seu Procurador, Sr. **MARCELO HARTMANN**, brasileiro, casado, advogado, inscrito na OAB/SP sob número 157.698, doravante simplesmente denominada “**CELLAVITA**”,

Considerando que as partes celebraram, em 25 de maio de 2015, o INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO, tendo por objeto regulamentar as condições para o desenvolvimento do PROJETO intitulado “Pesquisa translacional e clínica com tecnologia de células-tronco imaturas da polpa dentária humana (hIDPSC) [human immature dental pulp stem cells] para aplicações, em doenças neurodegenerativas e hematopoéticas”;

Considerando a necessidade de alteração de determinadas condições do INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO;

Considerando o disposto no item 9.1.1 do INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO, que permite o aditamento contratual;

RESOLVEM as partes celebrar o Termo Aditivo ao INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO, para nele fazer constar as alterações que as partes mutuamente estabelecem, concordam e outorgam.



CLÁUSULA PRIMEIRA

1.1. Fica alterada a Cláusula Primeira – DO OBJETO - DO INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO para fazer constar a seguinte redação:

“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 imaturas da polpa dentária humana (hIDPSC) [human immature dental pulp stem cells] para aplicações, em doenças neurodegenerativas e hematopoéticas”, conforme as atividades previstas 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.

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 novo 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. Mediante os resultados obtidos na etapa inicial do projeto iniciado em 25/05/2015, objetiva o presente projeto o desenvolvimento de medicamentos ou tratamentos biológicos que façam uso da tecnologia de células-tronco imaturas da polpa dentária humana (hIDPSC) [human immature dental pulp stem cells] para aplicação, em doença de Huntington e/ ou Doença de Aplasia de Medula.”

CLÁUSULA SEGUNDA

2.1. Resolvem as partes alterar o item 2.3.1 da Cláusula Segunda – DA FORMA DE EXECUÇÃO E

OPERACIONALIZAÇÃO - DO INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO, fazendo constar o seguinte teor:

"2.3.1 "FUNDAÇÃO BUTANTAN

*A/C: Fabio de Carvalho Groff
NIT/IB*

CLÁUSULA TERCEIRA

3.1. Resolvem as partes alterar o item 3.1.1.2 da Cláusula Terceira – DOS REPRESENTANTES TÉCNICOS - DO INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO fazendo constar o seguinte teor:

"3.1.1.2 CELLAVITA : Dra Geni Worcman Beznos"

CLÁUSULA QUARTA

4.1. Resolvem as partes alterar o item 4.2 da Cláusula Quarta – CONTRATAÇÃO DE SERVIÇOS TÉCNICOS ESPECIALIZADOS - fazendo constar o seguinte teor:

"4.2. Os terceiros contratados pela FB obrigar-se-ão, 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, obrigando-se cada uma das partes a obter, de seus prepostos e ou colaboradores, a assinatura de Contrato de Sigilo, Confidencialidade e Não Concorrência."

CLÁUSULA QUINTA

5.1. Fica alterada a Cláusula Quinta – DO VALOR, para fazer constar a seguinte redação:

"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 Doença de Huntington e Doença de Aplasia de Medula."

M

5.2. O valor dos recursos financeiros a serem aplicados pela **CELLAVITA** para execução da Etapa II do **PROJETO** é de **R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais)** conforme o **CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO** e o **PLANO DE APLICAÇÃO DOS RECURSOS** constantes do **PLANO DE TRABALHO**, disposto no Anexo I.

5.3. O valor de **R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais)** deverá ser pago conforme Plano de Aplicações dos Recursos do Plano de Trabalho, disposto no Anexo I.

5.4. Se for necessário maior aporte de capital para execução da Etapa II do **PROJETO** a **CELLAVITA** se compromete desde já a aportar o valor adicional de **R\$ 100.000,00 (cem mil reais)**, desde que devidamente comprovada e acordada a necessidade do mesmo.

5.5. A **CELLAVITA**, se necessário, e por meio de acordo das **PARTÍCIPES**, 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.**"

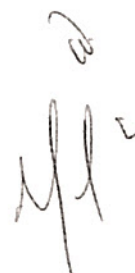
CLÁUSULA SEXTA

6.1. Resolvem as partes alterar os itens 6.2.2 e 6.2.4 da Cláusula Sexta – DAS ATRIBUIÇÕES E RESPONSABILIDADES DAS PARTÍCIPES, fazendo constar o seguinte teor:

*"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 afiliadas ou de seu grupo econômico.*

6.2.2. Proceder aos aportes financeiros no valor e na forma estabelecida em conformidade com a cláusula 5 e o Anexo I deste Acordo; "

*"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.**"*



CLÁUSULA SÉTIMA

7.1. Resolvem as partes incluir o item 7.6 da Cláusula Sétima – DA CONFIDENCIALIDADE E DIVULGAÇÃO, fazendo constar o seguinte teor:

“7.6 , As PARTÍCIDES obrigam-se, cada qual, a obter, de seus prepostos, colaboradores e terceiros contratados, a assinatura em “Contrato de Sigilo, Confidencialidade e Não Concorrência”, fazendo-os vinculados a este dever de sigilo e confidencialidade.”

CLÁUSULA OITAVA

8.1 Fica alterada a Cláusula Oitava – DA PROPRIEDADE INTELECTUAL, para fazer constar a seguinte redação:

“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 PARTÍCIDES e/ou sociedades ou institutos afiliados e/ou de seu grupo econômico, na proporção de 50% para cada parte. Para fins deste Acordo, PI significa invenções, inventos, patentes de invenção, modelos de utilidade, desenhos industriais, programas de computador, aperfeiçoamentos, metodologias e inovações técnicas, produtos ou processos, know how, privilegiáveis ou não, oriundos do Propósito, mas expressamente excluem a “direitos de PI pré-existentes”. “Direitos de PI pré-existentes” significa quaisquer direitos de propriedade intelectual, de qualquer natureza, detidos pelas PARTÍCIDES e/ou sociedades ou institutos afiliados e/ou de seu grupo econômico, antes da assinatura deste Acordo, sendo certo que cada PARTÍCIPE e/ou empresas ou institutos afiliados e/ou de seu grupo econômico,, continuará a deter a “direitos de PI pré-existentes”, os quais não são cedidos, licenciados ou de qualquer outra forma disponibilizados à outra PARTÍCIPE por meio deste Acordo.

8.1.1 As PARTÍCIDES obrigam-se, cada qual, a obter, de seus prepostos, colaboradores e terceiros contratados, a assinatura de “Termos de Cessão” e ou Contrato de Trabalho que ceda todos direitos de propriedade intelectual em favor da PARTÍCIPE contratante do respectivo preposto, colaborador ou terceiro.

8.1.2 Anteriormente à solicitação de qualquer pedido de patente no Brasil ou no exterior, as PARTÍCIDES obrigam-se, cada qual, a obter a assinatura de “Declarações de Não Inventor”

de seus prepostos, colaboradores e terceiros contratados, que tenham participado do projeto conforme definido no PLANO DE TRABALHO ou futuros adendos, e que não forem de fato inventores de direito das referidos pedidos de patente.

8.2. As **PARTÍCIPIES** concordam que a **CELLAVITA**, diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, 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 realizada pela **CELLAVITA**, que deverá manter a **FB** informada previa e periodicamente sobre o andamento administrativo. 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 de patente no Instituto Nacional da Propriedade Industrial no Brasil e em órgãos correspondentes no exterior, pagamento de taxas, anuidades e prorrogações, apresentação de subsídios ao exame técnico, apresentação de manifestações a processos administrativos de nulidade, atuações em órgãos governamentais e representação dos interesses dos titulares dos direitos de propriedade intelectual perante a justiça nacional e estrangeira.

8.2.1. Caso a **CELLAVITA** diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, não deseje manter e/ou defender um determinado direito de propriedade intelectual em um determinado território, deverá comunicar a **FB** tempestivamente e a **FB** poderá prosseguir com o processo, responsabilizando-se pelos custos indicados na cláusula 8.2 acima para o caso específico.

8.3. Não obstante a co-titularidade dos direitos de propriedade intelectual correspondentes indicados na cláusula 8.1 acima e considerando os conhecimentos, investimentos, propósito e expertise da **CELLAVITA**, a **FB** concorda expressamente que caberá exclusivamente à **CELLAVITA**, diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, o direito de explorar comercialmente e/ou licenciar o uso da Nova PI obtida na execução do Propósito deste Acordo, no Brasil e/ou em qualquer outro país por quanto vigorar o presente instrumento e no caso das demais etapas previstas nos itens 5.1 e 5.3.

8.3.1 Caso a tecnologia desenvolvida no âmbito do presente acordo venha a ser comercializada, as **PARTÍCIPIES** concordam que a **CELLAVITA** diretamente ou por meio de

sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, pagará à FB a quantia equivalente a 2% (dois por cento) sobre a receita líquida obtida pela CELLAVITA no Brasil com a exploração comercial da PI para tratamento de doença de Huntington e ou Aplasia de Medula, e 1% (um por cento) das receitas líquidas obtidas no exterior para o mesmo fim, cujo pagamento será livre de despesas administrativas pelo prazo da vigência dos respectivos direitos de propriedade intelectual. Por tecnologia desenvolvida no âmbito do presente acordo passível de comercialização e de pagamento de royalties, entende-se medicamentos ou tratamentos biológicos que façam uso de tecnologia de células-tronco imaturas da polpa dentária humana (hDPSC) para aplicações, Doença de Huntington e/ou Aplasia de Medula. Serão devidos também Royalties, nos mesmos percentuais, relacionados a eventuais outras doenças neurodegenerativas e/ou hematopoéticas, cujos ensaios em modelos animais e/ou ensaios clínicos para as doenças em questão tenham sido realizados utilizando recursos financeiros, materiais ou humanos (intelectuais) da FB ou do Instituto Butantan. A mera realização de pesquisa clínica básica, mais especificamente ensaios in vitro ou em animais saudáveis envolvendo células-tronco imaturas da polpa dentária humana (hDPSC), ainda que resulte em publicações acadêmicas ou pedidos de patente, não constitui desenvolvimento de produto ou processo comercializável sobre o qual royalties são devidos. Todavia, sempre que forem realizados estudos pré-clínicos ou clínicos para uma determinada doença utilizando recursos financeiros, materiais ou humanos (intelectuais), ou baseados nos desenvolvimentos obtidos a partir do know-how da FB ou do Instituto Butantan, que resultem em produtos comercializados para a referida doença, royalties serão devidos nas mesmas proporções aqui estabelecidas.

8.3.2 Na hipótese da cláusula 8.2.1, em que a FB será a responsável pelos custos da gestão da PI, a FB estará livre para firmar acordos com terceiros eventualmente interessados na exploração comercial da PI, nos termos da cláusula 8.3, ressalvado que tal parceria com terceiros terá fim exclusivo para territórios não contemplados pela CELLAVITA diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico.

8.3.2.1 No caso da cláusula 8.3.2 acima, a remuneração prevista no item 8.3.1 será invertida em favor da CELLAVITA diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, conforme definido para CELLAVITA, para o caso específico.

8.3.3 Além do pagamento dos royalties previstos pela exploração comercial exclusiva da propriedade intelectual resultante da Cooperação, a CELLAVITA se obriga a remunerar a FB



a título de “prêmio de sucesso”, no valor de 50% do valor total investido pela **CELLAVITA** nas **FASES** Etapas I e II do **PROJETO** – i.e. ensaios pré-clínicos, para o desenvolvimento da tecnologia, 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 co-titularidade 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 da **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 8.3.3, 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, desde que a **FB** concorde com a análise do potencial do sublicenciado feita pela **Cellavita**, que deverá demonstrar a capacidade e o real interesse do parceiro na exploração comercial do produto.

CLÁUSULA NONA:

9.1. Resolvem as partes alterar o item 9.1 da Cláusula Nona – DA VIGÊNCIA, fazendo constar o seguinte teor:

“9.1. O presente Acordo terá vigência pelo período de 2 (dois) anos, contados a partir do pagamento mencionado na cláusula 5.3, supra, renovável automaticamente pelo mesmo prazo, se houver necessidade científica, mediante assinatura de termo de aditamento pelos representantes legais das **PARTÍCIPES**.”



9.2 Caso os objetivos previstos no item 1.3 sejam atingidos antes do término da vigência do presente Acordo previsto no item 9.1, o Acordo perderá a sua vigência, ficando a CELLAVITA desobrigada de quaisquer aportes de capital, porém permanecendo todas as obrigações relativas à PROPRIEADE INTELLECTUAL e EXPLORAÇÃO COMERCIAL previstas neste instrumento.

CLÁUSULA DÉCIMA

10.1 Fica alterada a Cláusula Décima – DA RESCISÃO, para fazer constar a seguinte redação:

“10.1 O presente Acordo poderá ser rescindido a qualquer tempo, por qualquer uma das PARTÍCIPIES, sempre que houver descumprimento dos termos do presente Acordo por parte da OUTRA. A PARTÍCIPE em descumprimento terá 60 (sessenta) dias da notificação por escrito pela outra PARTÍCIPE para remediar o descumprimento. Caso tal não seja feito, o acordo será automaticamente rescindido, respeitando-se os prazos de execução dos trabalhos em andamento, e os direitos relativos à propriedade intelectual efetivamente existentes oriundos do presente acordo, assim como acertos de todas de eventuais contas pendentes até aquele momento existentes.

10.2 O presente Acordo poderá ser rescindido amigavelmente a qualquer tempo, por qualquer uma das PARTÍCIPIES, desde que notificada a OUTRA, por escrito, com uma antecedência mínima de 60 (sessenta) dias, respeitando-se os prazos de execução dos trabalhos em andamento, e os direitos relativos à propriedade intelectual oriundos do presente Acordo, bem assim os acertos de todas de eventuais contas pendentes, nos termos do item 10.1.

10.3 No caso de rescisão do presente Acordo, serão resguardados os direitos das PARTÍCIPIES até o momento da rescisão, bem assim as regras que se projetam para depois de encerrado o contrato. Além disso, as seguintes obrigações e direitos serão aplicáveis no caso de rescisão:

10.3.1 Cada PARTÍCIPE permanecerá com a titularidade do(s) direito(s) à Propriedade Intelectual que detiver na data de encerramento do presente contrato. A gestão da Propriedade Intelectual e a sua exploração comercial se dará conforme previsto na cláusula 8.



10.3.2 *Todas as licenças cedidas entre as **PARTÍCIPES**, serão imediatamente rescindidas e não terão mais qualquer efeito.*

10.3.3 *Respeitado o encerramento do presente Acordo, a **CELLAVITA** diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, poderá, nos termos legais e nos limites de seus direitos, continuar as pesquisas isoladamente, sem que possa utilizar qualquer material ou recurso da FB para tanto, devendo devolver toda e qualquer informação ou documento que lhe tenha sido disponibilizado. Neste caso de continuar o PROJETO isoladamente, deverá a **CELLAVITA** diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, respeitar os direitos da **FB** aos royalties estabelecidos no presente instrumento.*

10.3.3.1 *A **FB** não poderá ofertar o PROJETO, conforme definido na cláusula 1.1 supra, ou eventuais adendos ao mesmo, a novos parceiros interessados. A **FB** poderá no entanto, continuar executando pesquisa básica e aplicada, mais especificamente ensaios in vitro ou em animais, envolvendo células-tronco imaturas da polpa dentária humana (hDPSC), desde que tais pesquisas não se encontrem no escopo do PROJETO, e desde que sejam observados os direitos de propriedade intelectual da **CELLAVITA**, sejam estes de exclusiva propriedade da **ou** de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico, ou detidos em cotitularidade com a **FB**.*

10.3.4 *O quanto disposto no item 10.3.3 do presente Termo Aditivo não prevalecerá caso a **CELLAVITA** não empenhe esforços adequados para viabilizar o desenvolvimento, aprovação regulatória e a comercialização dos produtos desenvolvidos nos territórios onde foram depositados pedidos de patente para o produto em questão. Neste caso a **FB** estará livre para firmar acordos com terceiros eventualmente interessados na exploração comercial da PI, nos termos da cláusula 8.3, ressalvado que tal parceria com terceiros terá fim exclusivo para territórios não contemplados pela **CELLAVITA** diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de seu grupo econômico.*

10.3.4.1 *No caso da cláusula 10.3.4 acima, a remuneração prevista no item 8.3.1 será invertida em favor da **CELLAVITA** diretamente ou por meio de sociedade afiliada ou de*





Av Vital Brasil 1500
05503-900 São Paulo SP
T +55 11 2627-9300
www.butantan.gov.br

fundação
butantan

seu grupo econômico, conforme definido para **CELLAVITA**, para o caso específico.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA

Ficam expressamente ratificadas todas as demais cláusulas, obrigações e condições do INSTRUMENTO PARTICULAR DE ACORDO DE COOPERAÇÃO, naquilo em que não conflitem com o presente Termo Aditivo.

E assim, por estarem as partes de acordo, justas e contratadas, foi lavrado o presente termo aditivo em 02 (duas) vias de igual teor e forma, que, depois de lido e achado conforme, é assinado pelas Partícipes para que produza todos os efeitos de direito, na presença das testemunhas abaixo identificadas e assinadas.

São Paulo, 16 de novembro de 2016.

140

FUNDAÇÃO BUTANTAN

Prof. Dr. André Franco Montoro Filho
Diretor Presidente

120

CELLAVITA PESQUISAS CIENTÍFICAS LTDA.

Sr. Marcelo Hartmann
Procurador

Testemunhas:

Nome:

CPF nº:

RG nº:

Nome:

CPF nº:

RG nº:

TABELIÃO de NOTAS
CARTÓRIO DO 12º TABELIÃO DE NOTAS
Avenida Santos 1470 - São Paulo - SP - Cep 01418-100
BEL HOMERO SANTI - TABELIÃO - Tel. (11) 3549-6277 - Fax (11) 3284-6362

Reconheço por semelhança a firma: **MARCELO HARTMANN**, a qual confere com o padrão depositado em Cartório.
São Paulo, 16 de Novembro de 2016
Em testemunho da verdade.
Jose Ivanilson da Fonseca - Escrev. Autorizado
1611161516046 (Firmas: R,15; Total: 1)

CARTÓRIO DO 12º TABELIÃO DE NOTAS
AL CA... 1470 - SÃO PAULO - SP
Jose Ivanilson da Fonseca - Escrev. Autorizado
11462
FIRMA
VALOR ECONÔMICO
22-1042AB9054389

Andrea Guatelli
Diretora Jurídica
Instituto Butantan
Fundação Butantan

ANEXO I

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

PLANO DE TRABALHO

2016-2018



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 DE HUNTINGTON E APLASIA DE MEDULA.*

1. OBJETIVO

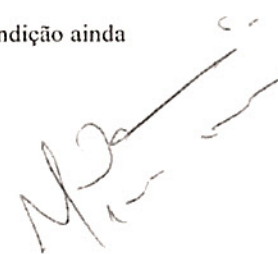
O objetivo da parceria acadêmica é viabilizar o desenvolvimento do estudo pré-clínicos com futuro emprego clínico de CTIPDh,:

- a. Reunir as competências (do Instituto Butantan e Cellavita) a fim de elaborar o Projeto Translacional na Doença de Huntington (DH) para submissão à 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. 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 Doença de Huntington (DH) e de 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 no 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 apresentados com o uso das CTH na doença enxerto hospedeiro e drogas imunossupressoras. Até o presente não foi demonstrado o uso de CTM de polpa dentária heterólogas e criopreservadas para o

tratamento da aplasia de medula óssea. Desta forma, o projeto propõe a utilização de CTIPD para o tratamento da aplasia medular em camundongos aplásicos induzidos.

2.4 Benefícios para sociedade

A Cellavita SA Ltd. é um novo empreendimento de medicina regenerativa que vem se estabelecendo no Brasil, com o objetivo de transformar a pesquisa utilizando CTIPDh e tecnologias relacionadas, desenvolvidas pela professora brasileira Irina Kerkis em aplicações terapêuticas. A missão da Cellavita é apoiar a pesquisa com células tronco visando o desenvolvimento de tratamentos para beneficiar seres humanos.

A parceria IB/Cellavita possibilitará o avanço nas pesquisas pré-clínicas e clínicas com uso de células tronco. A parceria IB/Cellavita visa apoiar pesquisas que possam abordar os desafios translacionais únicos da medicina regenerativa. Esses desafios incluem produção eficiente e econômica de células tronco em alta escala de qualidade; gargalos nas áreas de enxerto de células, avaliação pré-clínica e desenvolvimento de protocolos terapêuticos efetivos para doenças do DH e AMO.

3. METAS

- a) O desenvolvimento e teste de novas ferramentas e tecnologias para a translação de terapias com células-tronco é um esforço inerentemente multidisciplinar. Portanto, a parceria visa a inovação da pesquisa científica e tecnológica, e sua transferência para o setor produtivo.
- b) Este projeto irá apoiar a criação, concepção e teste de novas ferramentas e tecnologias com aplicações, bem como, a otimização, melhoria, padronização e ampliação das ferramentas ou tecnologias existentes para tratar dos gargalos translacionais das terapias com células tronco nas doenças de HD e AMO.
- c). Formação dos recursos humanos na área das células tronco e medicina regenerativa de alta capacitação para o setor produtivo.

4. ETAPAS E FASES DE EXECUÇÃO



M. J. ...
12/12/2015

4.1 Passos ou estágios de implementação

- a) Este projeto precisa a construção do BIOTÉRIO para manter os animais de acordo com as NORMAS DE BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO (BPL).
- 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
Novembro 2016-Novembro 2017	Estudo Fase 1 (First in man) – aprovado pela CONEP
Janeiro de 2017- Setembro de 2018	Estudo fase 1 – avaliação e início do estudo Fase 2

- 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
Setembro 2016- Setembro 2017	Construção do Biotério BPL
Setembro 2017- Setembro 2018	Cultivo e expansão das CTIPDH e sua utilização em modelo animal de AMO

5. RESULTADOS ESPERADOS

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

b) Este produto inicialmente será utilizado 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 é 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 CTIPDs no tratamento do AMO é um grande desafio, pois é uma única opção conhecida até a 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 Termo de Aditivo (R\$ mil)* (Total RS 300.000,00: RS200.000,00 + RS 100.000,00 opcional)

Bolsa Pós-doutorado integral

Cristiane Valverde Wenceslau, Ph.D

R\$ 102.000,00 (8.500 x 12 = 102.000,00)

Técnico Superior

Gustavo Sabino Lisboa

R\$ 30.000,00 (2.500 x 12 = 30.000,00)

Auxiliar de Laboratório

Angelina Da Silva Cardoso Pinto

R\$ 7.200,00 (600 x 12 = 7.200,00)

Construção do biotério R\$ 120.000,00

Compra de instalações, materiais, animais e serviços de terceiros.

R\$ 40.800,00 (3.400,00 x 12 = 40.800,00)

6.1 CRONOGRAMAS DE DESEMBOLSOS

Novembro 2016 – Fevereiro 2017

Construção do biotério	R\$ 120.000,00
------------------------	----------------

Novembro 2016 – Novembro 2017

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
11.600	11.600	11.600	11.600	11.600	11.600	11.600	11.600	11.600	11.600	11.600	11.600
3.400	3.400	3.400	3.400	120.000	3.400	3.400	3.400	3.400	3.400	3.400	3.400
				3.400							

6.2 PLANO DE APLICAÇÃO DOS RECURSOS

Descrição	Valores (R\$)
	Novembro 2016 – Novembro 2017
Bolsa Pós-doutorado integral	102.000,00
Técnico Superior	30.000,00
Auxiliar de Laboratório	7.200,00
Biotério	120.000,00
Material de consumo	40.800,00
Total	300.000,00

7. PRAZO

A atual proposta trata do TERMO DE ADITIVO do projeto de pesquisa pelo período de 12 meses a partir da data de assinatura do Convênio. O orçamento proposto para o período de 12 meses, com identificação de cada uma das linhas orçamentárias, no valor total de R\$ 300.000,00. Poderá haver um aumento de R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais) por solicitação do Coordenador do projeto, objeto de futura deliberação. Parcelas serão desembolsadas de acordo com cronograma de desembolsos.

8. EQUIPE TÉCNICA E COORDENAÇÃO

- Prof.Dr. Irina Kerkis pelo Instituto Butantan

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
Dra. Cristiane Valverde Wenceslau, Pós- doutorado Designada pela empresa	Cellavita	Sim	Integral	40 horas semanais
Gustavo Sabino Lisboa Técnico Superior	Cellavita	Sim	Integral	40 horas semanais
Angelina Da Silva Cardoso Pinto, Auxiliar de Laboratório	Laboratório de Genética	Sim	CLT (20 horas)	12 horas semanais