



Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em
Células-Tronco e Terapia Celular no Câncer

**Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia
Edital Nº 16/2014
MCTI/CNPq/ /CAPES/FAPs**

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-Tronco e Terapia Celular no Câncer

INCTC

**Coordenador: Dimas Tadeu Covas
Vice-Coordenador: Eduardo Magalhães Rego**

**Instituição Sede: Fundação Hemocentro e Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto**

SUMÁRIO

A) Instituição Sede	4
B) Instituições, Laboratórios e Grupos de Pesquisas Associados	4
C) Comitê Gestor	4
D) Pesquisadores Principais	5
D.1) Descrição detalhada do grupo proponente	5
D.2) Colaboradores internacionais	13
D.3) Pesquisadores associados	14
D.4) Equipe técnica e pós-graduandos associados ao projeto	15
D.5) Equipe técnica e pós-graduandos associados aos PIs	15
E) Estrutura Organizacional e Funcional do Instituto	16
F) Mecanismos que serão utilizados para promover a interação entre os grupos de pesquisa e formas de interação com os grupos no exterior	17
G) Especificação das atividades a serem desempenhadas pelos membros da equipe	19
H) Definição das tarefas específicas de cada entidade participante	21
I) Descrição do Programa do Instituto	22
J) Detalhamento do Programa de Pesquisa	29
J.1) Descrição do projeto científico	30
J.2) Subprojetos, objetivos e metas	49
J.3) Metodologia	62
J.4) Indicadores de acompanhamento do projeto	67
K) Detalhamento do programa de formação de pessoal qualificado	68
L) Detalhamento das ações de transferência de conhecimento para a sociedade	70
M) Detalhamento das ações de transferência de conhecimento para o setor empresarial ou para formação de políticas públicas	73
N) Potencial de geração de patentes	76
O) Contribuições científicas e análise comparativa entre a situação atual e a pretendida	78
P) Orçamento justificado	79

Q) Contrapartida institucional	85
R) Descrição da infraestrutura	86
S) Cronograma de execução	102
Anexo I – Anuênci a formal das instituições	103
Anexo II – Anuênci a formal dos colaboradores internacionais	116
Anexo III – Equipe	127
Anexo IV – Formação de pessoal qualificado (concluídas)	130
Anexo V – Formação de pessoal qualificado (em andamento)	137
Anexo VI – Projetos aprovados nos últimos 5 anos	144
Referências	150

A) Instituição Sede

- Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto
- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HCFMRP - USP

B) Instituições, Laboratórios e Grupos de Pesquisas Associados

- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
- Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos de Pirassununga - USP
- Faculdade de Medicina Veterinária - USP
- Hemocentro de Hemocentro de Ribeirão Preto – HCFMRP - USP
- Centro de Primatologia do Instituto Evandro Chagas de Belém (PA).
- Instituto de Biociências - USP
- Instituto de Física de São Carlos - USP
- Instituto de Ciências Biomédicas - USP

C) Comitê Gestor

O comitê gestor será formado pelo coordenador do projeto (Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas) e por um representante de cada um dos cinco grupos associados neste projeto:

- Faculdade de Medicina Veterinária de São Paulo – Profa. Dra. Maria Angélica Miglino
- Faculdade de Zootecnia de Pirassununga – Prof. Dr. Flávio Meirelles
- Instituto de Ciências Biomédicas – Prof. Dr. José Alexandre Marzagão Barbuto
- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rego
- Instituto de Física – Prof. Dr. Valtencir Zucolotto

D) Pesquisadores Principais

- Belinda Pinto Simões – *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP*
- **Dimas Tadeu Covas – Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto**
- Eduardo Antonio Donadi – *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP*
- **Eduardo Magalhães Rego – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP**
- Flavio Vieira Meirelles - *Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos/USP*
- José Alexandre Marzagão Barbuto - *Instituto de Ciências Biomédicas/USP*
- Klena Sarges Marruaz da Silva – *Centro de Primatas do Instituto Evandro Chagas – Belém/PA*
- Lewis Joel Greene - *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP*
- Lygia da Veiga Pereira - *Instituto de Biociências/USP*
- Marco Antonio Zago – *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP*
- Maria Angélica Miglino - *Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/USP*
- Roberto Passetto Falcão - *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP*
- Rodrigo Tocantins Calado – *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/SP*
- Valtencir Zucolotto - *Instituto de Física de São Carlos/USP*
- Wilson Araújo da Silva Jr - *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP*

D.1) Descrição Detalhada do Grupo Proponente

O Projeto será coordenado pelo **Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas** - pesquisador 1B do CNPq, graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo (1981), mestrado em Medicina pela Universidade de São Paulo (1986), doutorado em Medicina pela Universidade de São Paulo (1993) e livre-docência pela mesma Universidade em 1999. Atualmente, é professor titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Diretor-Presidente da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, Coordenador do Centro de Terapia Celular (CTC-CEPID-FAPESP) e presidente da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). É hematologista e hemoterapeuta e desenvolve pesquisas nos seguintes temas: biologia molecular e celular, células-tronco, antígenos eritrocitários e plaquetários, vírus (HIV e HTLV), expressão heteróloga de proteínas em sistemas celulares *in vitro*. É editor associado da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e editor associado da revista PLoSOne; foi um dos fundadores da Escola

Brasileira de Hematologia. É membro da Academia de Ciências de Ribeirão Preto. É coordenador do Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica Células-Tronco e Terapia Celular da FMRP/USP. Tem atuação na área de divulgação da ciência e da educação tendo organizado cursos de pós-graduação para professores e alunos do ensino fundamental e médio. Editou dois livros, sendo um deles ganhador do Prêmio Jabuti em 2007. Publicou 158 artigos em periódicos especializados, em congressos publicou 790 trabalhos entre completos e resumos, 16 capítulos de livros e 10 livros. Participou em 231 eventos no Brasil e no exterior e orientou 22 dissertações de mestrado, 12 teses de doutorado e 12 de pós-doutorado, além de ter orientado 7 trabalhos de iniciação científica, recebeu 23 prêmios e/ou homenagens. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5244926449437566>

Participam ainda nesta proposta como pesquisadores principais:

Profa. Dra. Belinda Pinto Simões- Possui doutorado em Medicina (Hematologia) pela Universidade de São Paulo (1998) e pós-doutorado pela Ludwig-Maximilians-Universität München (2003). Atualmente, é professora da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. É coordenadora e supervisora da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da FMRP-USP e presidente-eleita da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em hematologia, leucemias agudas, transplante de medula óssea e anemia falciforme. Publicou 161 trabalhos completos em periódicos e congressos e um livro. Participou de 22 eventos e orientou 6 dissertações de mestrado, 1 tese de doutorado e recebeu 5 prêmios. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3238550237127398>.

Prof. Dr. Eduardo Antônio Donadi - Pesquisador 1A do CNPq. Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (1976), mestrado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (1982) e doutorado em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (1986). Realizou pós-doutorado junto ao Virginia Mason Research Center, em Seattle, nos anos de 1990 e 1991. Concluiu a livre-docência em 1997 e, atualmente, é professor titular da Divisão de Imunologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Tem experiência na área de Medicina, na subárea de Imunologia Clínica, pesquisando, ensinando e atendendo pacientes com doenças relacionadas aos distúrbios do sistema imune, como as doenças autoimunes. As linhas atuais de pesquisa estão relacionadas com o estudo dos aspectos etiopatogênicos

de doenças autoimunes, de transplantes, doenças neoplásicas e infecciosas, enfocando as avaliações da expressão gênica diferencial e particular de genes candidatos, polimorfismos de genes envolvidos na resposta imune inata e adquirida, e ainda, associação dos polimorfismos genéticos com as expressões gênicas. Tem interesse particular no estudo dos mecanismos que controlam a expressão de genes do complexo principal de histocompatibilidade. Orienta alunos de pós-graduação nos Programas de Imunologia Básica e Aplicada e Clínica Médica, ambos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Publicou 268 artigos completos em periódicos, 1 livro, 12 capítulos de livros. Participou de 63 eventos nacionais e internacionais. Orientou 22 dissertações de mestrado, 30 teses de doutorado e 30 pós-doutorados. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8778713382135771>.

Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rego – pesquisador 1C do CNPq, possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (1988) e doutorado em Clínica Médica pela mesma instituição (1997). Realizou o pós-doutorado no Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York. Atualmente é professor titular da Universidade de São Paulo e atua na área de Hematologia. Sua linha de pesquisa versa sobre a gênese das leucemias agudas com especial ênfase na leucemia promielocítica aguda. Publicou estudos demonstrando que os genes híbridos PML/RAR α , PLZF/RAR α , NPM/RAR α e NuMA/RAR α foram capazes de induzir leucemia em camundongos transgênicos. Estes modelos transgênicos foram usados no estudo das bases moleculares das leucemias e na pesquisa de novas modalidades terapêuticas. É um dos fundadores e o coordenador no Brasil do Consórcio Internacional em Leucemia Promielocítica Aguda, que é uma iniciativa multinacional para criação e desenvolvimento de uma rede de instituições na América Latina, EUA e Europa com o objetivo de melhorar o desfecho clínico de pacientes com leucemias agudas e contribuir para o entendimento da gênese e evolução destas doenças. Também estuda a relação entre o funcionamento dos ribossomos e a gênese do câncer por meio da análise de camundongos mutantes para o gene *DKC1*. Seus principais trabalhos são: a) Rego EM et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood* 2013; 121(11):1935-43; b) Yoon A et al., Impaired control of IRES-mediated translation in X-linked dyskeratosis congenita. *Science*. 2006;312(5775):902-6. c) Rego EM et al. Leukemia with distinct phenotypes in transgenic mice expressing PML/RAR alpha, PLZF/RAR alpha or

NPM/RAR alpha. *Oncogene*. 2006;25(13):1974-9. d) Rego EM et al. Role of promyelocytic leukemia (PML) protein in tumor suppression. *J Exp Med.* 2001;193(4):521-29. e) Rego EM et al. Retinoic acid (RA) and As2O3 treatment in transgenic models of acute promyelocytic leukemia (APL) unravel the distinct nature of the leukemogenic process induced by the PML-RARalpha and PLZF-RARalpha oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(18):10173-8 e publicou 99 artigos em periódicos especializados, em congressos publicou 251 trabalhos entre completos e resumos 19 capítulos em livros. Participou 169 eventos no Brasil e no exterior e orientou 8 dissertações de mestrado, 14 teses de doutorado e 8 pós doutorado, além de ter orientado 7 trabalhos de iniciação e recebeu 15 prêmios e/ou homenagens. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1543544998729361>

Prof. Dr. Flávio Vieira Meirelles - pesquisador 1A do CNPq, Médico Veterinário pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (1993), mestre em Sciences Vétérinaires Option Reproduction - Universite de Montreal (1997) e doutor em Genética pela Universidade de São Paulo (1999). Atualmente, é Professor Associado III (livre docente) da Universidade de São Paulo, assessor *ad hoc* da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo entre outras, editor associado da Genetics and Molecular Research, da Sociedade Brasileira de Tecnologia de Embriões e assessor das revistas Heredity, Animal Genetics e Genetics and Molecular Biology entre outras. Tem experiência na área de Genética, com ênfase em Herança Citoplasmática, atuando principalmente nos seguintes temas: mtDNA, cattle, embryos, nuclear reprogramming e apoptosis. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6698246156573680>

Prof. Dr. José Alexandre Marzagão Barbuto - pesquisador nível 2 do CNPq. Possui graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (1981), mestrado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (1983) e doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (1988). Atualmente, é professor associado (MS-5) da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Imunologia, com ênfase em Imunologia Celular, atuando principalmente nos seguintes temas: câncer, imunoterapia, células dendríticas, macrófagos. Publicou 54 artigos em periódicos e 18 capítulos de livros. Participou de 87 eventos nacionais e internacionais. Orientou 19 dissertações de mestrado, 12 teses de doutorado e dois doutorados. Recebeu 10 prêmios. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0400432783033740>

Klena Sarges Marruaz da Silva - Médica veterinária. Possui mestrado em Ciência Animal pela Universidade Federal do Pará (2005). Atualmente, é pesquisadora do Instituto Evandro Chagas (Ministério da Saúde), INCTC e responsável técnica da Escola Experimental de Primatas (Universidade Federal do Pará). Tem experiência na área de Medicina Veterinária atuando principalmente nos seguintes temas: primatas, patologia, animais de laboratório, animais silvestres e Doença de Parkinson. Publicou 10 artigos em periódicos especializados, e 38 resumos em congressos. Participou de 41 eventos no Brasil e no exterior e orientou duas teses de graduação e seis iniciações científicas. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9546515243950901>

Prof. Dr. Lewis Joel Greene - pesquisador 1A CNPq, atualmente é professor titular voluntário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, no departamento de Biologia Celular, Molecular e Bioagentes Patogênicos. Membro da Academia Brasileira de Ciências e Editor Brazilian Journal. É supervisor do Centro de Química de Proteínas, na Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, onde desenvolve estudos de caracterização química, funcional e estrutural de proteínas, utilizando abordagens tradicionais em química de proteínas e análise proteômica. As linhas de pesquisa desenvolvidas compreendem: a) Estudos de caracterização funcional e estrutural de proteínas em processos de proliferação e diferenciação celular de células progenitoras hematopoéticas e células tumorais humanas, utilizando abordagem proteômica; e b) Caracterização química e biológica de proteínas biologicamente ativas utilizando métodos tradicionais em química de proteínas. Publicou 130 artigos em periódicos especializados, em congressos publicou 243 trabalhos entre completos e resumos e três capítulos de livros. Orientou 37 dissertações de mestrado e 58 teses de doutorado, além de ter orientado dois trabalhos de iniciação. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7810652486138159>

Profa. Dra. Lygia Veiga Pereira - pesquisador 1D CNPq, possui Bacharelado em Física pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (1988), mestrado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1990) e Ph.D. em Biomedical Sciences - Mount Sinai School of Medicine, City University of New York (1994). Atualmente, é Professora Associada MS5 (livre docente) da Universidade de São Paulo, membro da Academia de Ciências do Estado de São Paulo, e chefe do Laboratório de Genética Molecular do Instituto de Biociências, USP. Tem experiência na área de Genética, com ênfase em

Genética Molecular Humana, atuando principalmente nos seguintes temas: modelos animais de doenças genética, células-tronco embrionárias, herança epigenética e inativação do cromossomo X. Autora de dois livros de divulgação científica: “Sequenciaram o Genoma Humano... E Agora?” e “Clonagem: da Ovelha Dolly às Células-Tronco”, Editora Moderna. Publicou 54 artigos em periódicos especializados, em congressos publicou 23 trabalhos entre completos e resumos, 21 capítulos de livros e seis livros. Publicou 55 textos em revistas/jornais, orientou sete dissertações de mestrado, 13 teses de doutorado e recebeu nove prêmios e/ou homenagens. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1550542923772116>

Prof. Dr. Marco Antonio Zago - pesquisador 1A do CNPq. Reitor da Universidade de São Paulo. Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (1970), mestrado (1973) e doutorado (1975) em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor titular da Universidade de São Paulo, membro titular da Academia Brasileira de Ciências, tendo sido presidente do CNPq (Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico) de 2007 a 2010. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Hematologia. Foi presidente e diretor científico da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, diretor clínico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Publicou 208 artigos em periódicos especializados. Publicou dois livros e contribuiu com 18 capítulos em diversos outros. Orientou cinco dissertações de mestrado e 21 teses de doutorado. Recebeu 4 prêmios ou títulos. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3234638489546052>

Profa. Dra. Maria Angélica Miglino - pesquisador 1A CNPq, concluiu o doutorado em ciências (anatomia funcional: estrutura e ultra-estrutura) pela Universidade de São Paulo em 1985. Atualmente, é professor titular da Universidade de São Paulo. Publicou 460 artigos em periódicos especializados e 478 trabalhos em anais de eventos. Possui 24 capítulos de livros e 2 livros publicados. Possui 1 processo ou técnica e outros 28 itens de produção técnica. Participou de 194 eventos no exterior e no Brasil. Orientou 46 dissertações de mestrado e co-orientou um, orientou 55 teses de doutorado e co-orientou duas teses de doutorado, além de ter orientado 71 trabalhos de iniciação científica nas áreas de medicina veterinária e morfologia. Recebeu 8 prêmios e/ou homenagens. Atualmente, participa de 24 projetos de pesquisa, sendo que coordena 22 destes. Atua na área de medicina veterinária, com ênfase em reprodução animal. Em suas atividades profissionais interagiu com 941 colaboradores

em co-autorias de trabalhos científicos. Em seu Curriculo Lattes, os termos mais frequentes na contextualização da produção científica, tecnológica e artístico-cultural são: placenta, anatomia, morfologia, bovinos, Medicina Veterinária Translacional. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0806064137922471>

Prof. Dr. Roberto Passetto Falcão - pesquisador 1A do CNPq e professor titular da Universidade de São Paulo com as seguintes qualificações: possui graduação em Medicina Ribeirão Preto pela Universidade de São Paulo (1966), doutorado em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (1972), pós-doutorado pela Oxford University (1975-1976) e livre-docência pela USP (1980). Foi chefe do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP de 1997 a 2001, presidente do Colégio Brasileiro de Hematologia de 1997 a 2005 e representante da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência junto ao Conselho Nacional de Saúde. Atualmente, é professor titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-Tronco e Terapia Celular. Orientou 10 dissertações de mestrado e 12 teses de doutorado. É coeditor da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e membro do conselho editorial da revista *Lancet Haematology*. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Clínica Médica e Hematologia e Imunologia atuando principalmente nos seguintes temas: anemia aplástica, linfócitos, doenças mielo e linfoproliferativas. Pontos de destaque no seu CV:<http://lattes.cnpq.br/0739840296573834>

Prof. Dr. Rodrigo do Tocantins Calado De Saloma Rodrigues - Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (1997), residência médica em Hematologia e Hemoterapia (2001) pelo Hospital das Clinicas de Ribeirão Preto e doutorado em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2003). Fez pós-doutorado no National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA, onde também foi Staff Scientist do Hematology Branch. Atualmente, é Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP, coordenador do Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia e coordenador do Laboratório de Hematologia do HC-FMRP-USP. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Hematologia, atuando principalmente nos seguintes temas: anemia aplásica, falência de medula óssea, mielodisplasia, fibrose pulmonar idiopática, cirrose hepática,

hiperplasia nodular regenerativa do fígado, doenças dos telômeros, telômeros, telomerase e instabilidade cromossômica. É membro afiliado da Academia Brasileira de Ciências, membro do Comitê de Educação da Sociedade Americana de Hematologia (ASH), editor associado da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e membro do conselho editorial da revista *Blood*. Publicou 57 artigos em periódicos, 1 livro e 10 capítulos. Orientou 12 dissertações de mestrado, 3 teses de doutorado e 2 pós-doutorado. Recebeu 8 prêmios. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5187902541390363>

Prof. Dr. Valtencir Zucolotto - Membro Afiliado da Academia Brasileira de Ciências (ABC). É Professor Associado (Livre Docente) no Instituto de Física de São Carlos - IFSC da Universidade de São Paulo (USP), onde coordena o Grupo de Nanomedicina e Nanotoxicologia GNano/IFSC/USP. É presidente da Comissão de Cultura e Extensão (CCEx) do IFSC/USP. Possui graduação em Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de São Carlos (1997), mestrado em Ciência e Engenharia dos Materiais pela Universidade Federal de São Carlos (1999) e doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade de São Paulo (2003). Estágio na University of Massachusetts at Lowell, USA (2000-2001). Foi professor Visitante na Universidade Joseph Fourier, Grenoble, França, em 2010. Tem experiência nas áreas de Nanotecnologia e Desenvolvimento e Aplicação de Nanomateriais em Medicina. Atualmente, desenvolve pesquisa acerca da utilização de nanomateriais em medicina e estuda os efeitos de toxicidade de nanoproductos em células e tecidos vivos. Desenvolveu e ministra anualmente o curso de Pós-Graduação em Técnicas de Escrita Científica em Inglês. Desenvolveu e ministra vários minicursos sobre escrita científica e como escrever artigos científicos em várias universidades do Brasil e exterior. Publicou mais de 125 artigos em revistas internacionais e 9 capítulos de livros. Possui mais de 1.800 citações e fator H 25. É editor associado da revista *Journal of Biomedical Nanotechnology* (Impact Factor 7.578) e Editor da Série de Livros *Nanomedicine and Nanotoxicology* (Springer). CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5768000922241088>

Prof. Dr. Wilson Araújo da Silva Júnior - pesquisador 1C do CNPq, é graduado em Biologia Modalidade Médica (Biomedicina) pela Universidade Federal do Pará (1989), mestrado em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (1993) e doutorado em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (1999). Realizou o Pós-doutorado em Genética do Câncer no "Ludwig Institute at

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City, NY". É Professor Associado do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Desenvolve pesquisas em Genética Humana e Médica, atuando principalmente nos seguintes temas: Polimorfismo de DNA, Bioinformática e Genética do Câncer. Publicou 141 artigos em periódicos especializados, em congressos publicou 80 trabalhos entre completos e resumos, orientou 16 dissertações de mestrado, 18 teses de doutorado, além de ter orientado 3 iniciações científicas e recebeu nove prêmios e/ou homenagens. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8655277884027052>

D.2) Colaboradores Internacionais

Colaborador	Posição	Instituição	País
Luiz F Zerbini, Ph.D.	Group Leader Cancer Genomics	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology	South Africa
Marcos de Lima, MD	Professor of Medicine Director Stem Cell Trnasplant Program	University Hospitals Seidman Cancer Center Case Medical Center	Cleveland, EUA
George E Seidel	University Distinguished Professor	Colorado State University Department of Biomedical Sciences	Colorado, EUA
Gerrit J. Bouma, Ph.D.	Associate Professor	Colorado State University Department of Biomedical Sciences	Colorado, EUA
Lawrence C. Smith, PhD	Research Professor	University of Montreal Faculté de médecine vétérinaire	Canadá
Michel C. Nussenzweig, PhD	Investigator	Howard Hughes Medical Institute	New York, EUA
Miguel Mano, PhD	Group Leader	University of Coimbra	Portugal
Quinton Winger	Associate Professor	Colorado State University Department of Biomedical Sciences	Colorado, EUA
Towia A. Libermann, PhD	Associate Professor of Medicine Director Genomics and Proteomics Center and Cancer Proteomics Core	Beth Israel Deaconess Medical Center Harvard Medical School	Boston, EUA
W. Allan King, PhD	Professor and	University of Guelph	Canadá

	Canada Tier 1 Research Chair	Departament of Biomedical Sciences	
Hans-Jochem Kolb	Senior Consultant	Technische Universitat München	Alemanha

D.3) Pesquisadores Associados

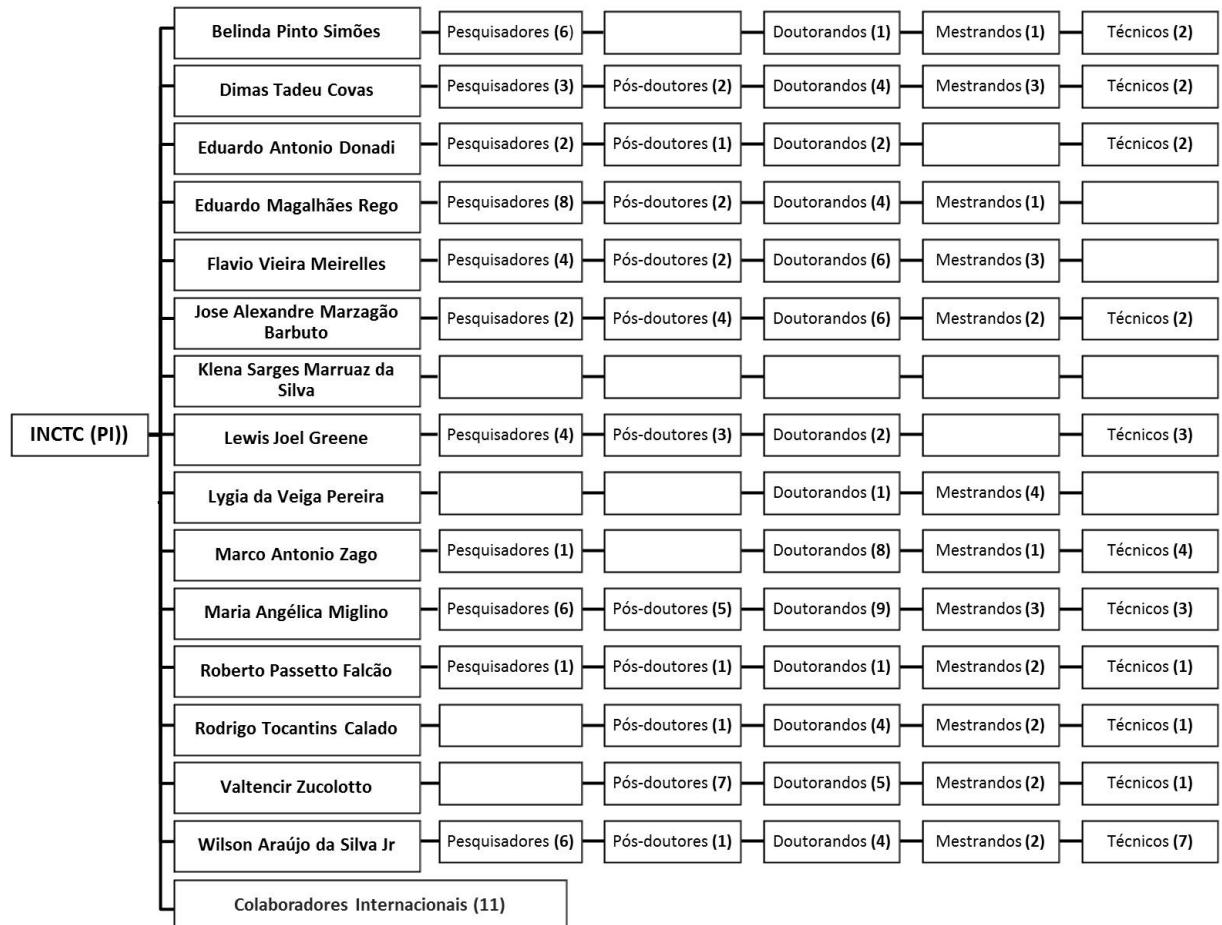
- Anelisa Ramão
- Carlos Eduardo Ambrósio
- Carlos Gilberto Carlotti Jr
- Cleidson de Pádua Alves
- Daniela Pretti da Cunha Tirapelli
- Daniele dos Santos Martins
- David Livingstone Alves Figueiredo
- Durvanei Augusto Maria
- Elisa Maria de Sousa Russo
- Erika Maria Terra
- Fabíola Attié de Castro
- Fabíola Traina
- Felipe Perecin
- Josane de Freitas Sousa
- Julia Maria Matera
- Kamila Chagas Peronni
- Kamilla Swiech
- Kelen Cristina Ribeiro Malmegrim de Farias
- Lorena Lôbo de Figueiredo Pontes
- Luciano Neder Serafini
- Marcia Rita Fernandes Machado
- Maria Carolina de Oliveira Rodrigues
- Marisa Ramos Barbieri
- Maristela Delgado Orellana
- Mirela Tinucci Costa
- Najeh Maissar Khalil

- Patricia Cristina Baleeiro Beltrão Braga
- Patricia Vianna Bonini Palma
- Rodrigo Alexandre Panepucci
- Rubiana Mara Mainardes
- Simone Kashima Haddad
- Sonja Ellen Lobo
- Tais Harumi de Castro Sasahara
- Valeria Valente
- Virginia Picanço e Castro

D.4) Equipe Técnica e Pós-Graduandos Associados ao Projeto

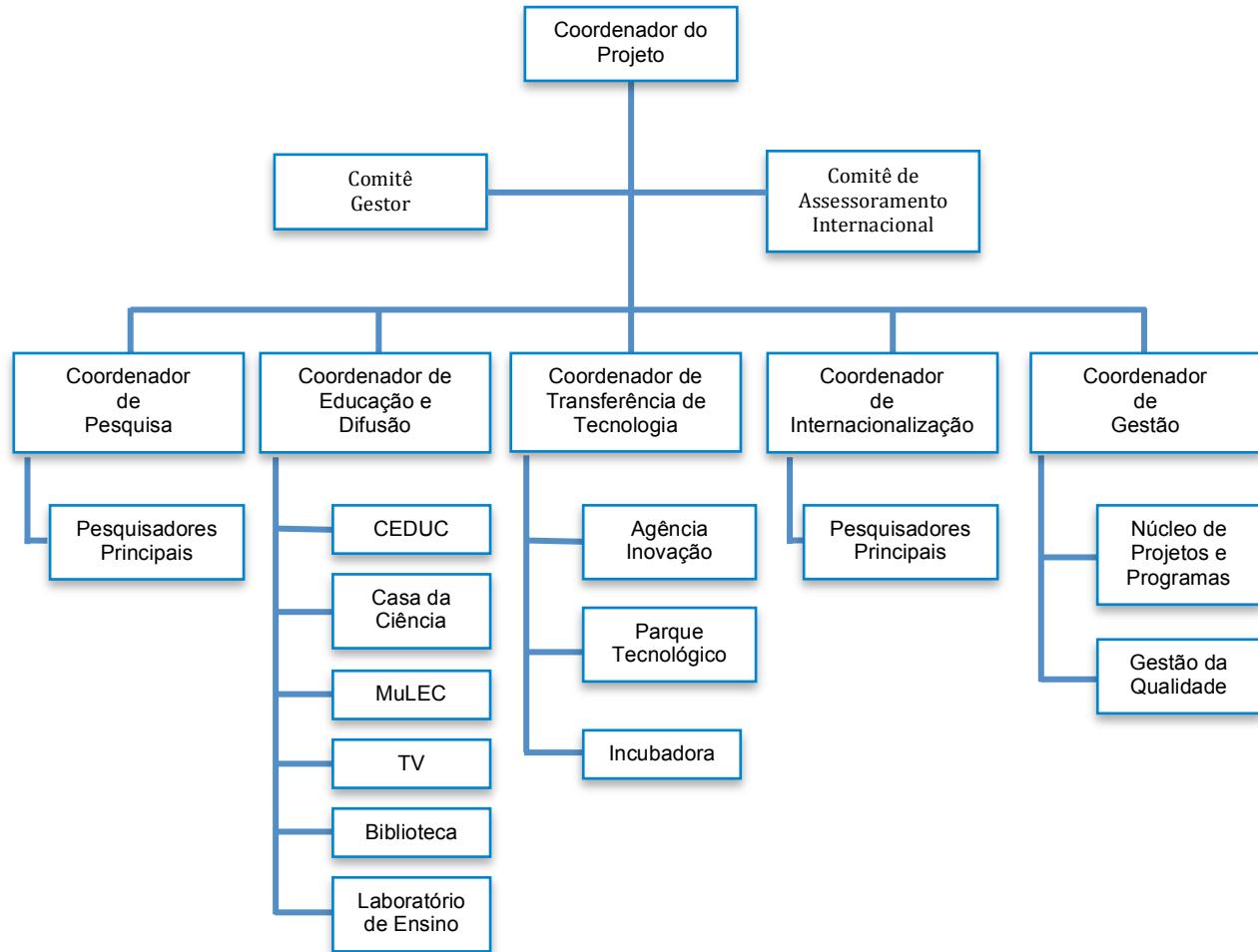
A equipe técnica e pós-graduandos associados ao projeto estão descritos no Anexo I

D.5) Equipe Técnica e Pós-Graduandos Vinculados aos PIs



E) Estrutura Organizacional e Funcional do Instituto

O Instituto deverá ser administrado em acordo com o organograma apresentado abaixo.



Coordenador do Projeto – Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas

Vice-Coordenador – Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rego

Coordenador de Pesquisa – Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rego

Coordenador de Educação e Difusão – Profa. Dra. Marisa Ramos Barbieri

Coordenador de Transferência de Tecnologia – Prof. Dr. Flávio Vieira Meirelles

Coordenador de Internacionalização – Prof. Dr. Rodrigo Tocantins Calado

Coordenador de Gestão – Elaine Teresinha Faria de Sousa

F) Gestão e mecanismos que serão utilizados para promover a interação entre os Grupos de Pesquisa e formas de interação com Grupos no Exterior

O gerenciamento do INCTC será realizado pelas áreas técnicas e administrativas da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP). Caberá ao Coordenador e Vice-Coordenador do INCTC, apoiados pelo Comitê Gestor, o acompanhamento do cumprimento das metas relacionadas as atividades de pesquisa, educacionais, transferência de tecnologia e gestão administrativo-financeira.

A gestão dos recursos ficará centralizada na Coordenação de Gestão, responsável por acompanhar o desenvolvimento técnico-financeiro do projeto, inclusive definindo prioridades de aplicação em função do cronograma de liberação dos recursos juntamente com o Comitê Gestor, também responsável pela centralização das informações utilizadas na elaboração dos relatórios científicos.

Em 2013, a Fundherp adquiriu um sistema de gestão integrado (Benner), que inclui um módulo de Gestão de Projetos e integra todas as áreas envolvidas (gestão de projetos, custos, materiais, equipamentos, compras, finanças, contabilidade, engenharia e qualidade). Essa integração garante o acompanhamento da execução com gerenciamento do orçamento físico e financeiro, monitorando os resultados e integrando o fluxo de caixa de cada projeto, em tempo real, além do registro histórico.

Esse monitoramento permite controlar custos, desvios e simular projeções por meio de relatórios, facilitando, desta forma, a tomada de decisões para cumprimento de metas, com otimização de custos e prazos. O sistema permite ao pesquisador cadastrar os pedidos e acompanhar as solicitações de compras *online*. Desde sua implantação, em setembro de 2013, foram cadastrados cerca de 500 pedidos, totalizando R\$ 1298606,51 e em USD\$ 1736188,64.

O Centro de Educação será responsável pela gestão dos projetos educacionais e deverá proporcionar interação entre estudantes e pesquisadores, além de organizar e orientar as atividades no Laboratório de Estudos, na Casa da Ciência, no Museu e Laboratório de Ensino de Ciência e em outros locais onde serão desenvolvidas atividades práticas com alunos do ensino

básico e pós-graduandos, como por exemplo no Celularium. Deverá ainda coordenar as atividades da Bilbioteca e da TV.

No aspecto da inovação, o Coordenador de Transferência de Tecnologia deverá organizar um banco de dados para registro de todas as iniciativas de pesquisa e de transferência que possam gerar produtos de interesse ou de valor tecnológico. O Parque Tecnológico de Ribeirão Preto irá fornecer todo o apoio necessário para o estabelecimento de parcerias com empresas, tanto da incubadora quanto do pólo produtivo local, que atuam nos segmentos de biotecnologia, fármacos, cosméticos e saúde animal e também apoiará na realização de estudos de viabilidade econômica, planos de negócios, constituição de micro-empresas e propriedade intelectual.

A primeira reunião geral para avaliação e delineamento das atividades para início da execução será realizada em até 30 dias após a aprovação do projeto. Semestralmente, serão realizadas reuniões para avaliação de resultados, acompanhamento da execução das metas e definição de estratégias.

Os grupos também interagirão nos programas de educação e de transferência de conhecimentos para a sociedade, com efetiva participação nos curso de pós-graduação interdisciplinar em Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular.

O Comitê de Assessoramento Internacional será acionado pelo menos uma vez a cada dois anos para realizar análise crítica do desempenho do centro, referendar e propor novos planos de ação no aspecto científico, técnico e gerencial.

G) Especificação das Atividades a Serem Desempenhadas pelos Membros da Equipe

Pesquisadores (PI)	Subprojetos																										
	Meta 1											Meta 2										Meta 3					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
Belinda Pinto Simões																											
Dimas Tadeu Covas																											
Eduardo Antonio Donadi																											
Eduardo Magalhães Rego																											
Flavio Vieira Meirelles																											
José Alexandre Marzagão Barbuto																											
Klena Sarges Marruaz da Silva																											
Lewis Joel Greene																											
Lygia da Veiga Pereira																											
Marco Antonio Zago																											
Maria Angélica Miglino																											
Roberto Passetto Falcão																											
Rodrigo Tocantins Calado																											
Valtencir Zucolotto																											
Wilson Araújo da Silva Jr																											

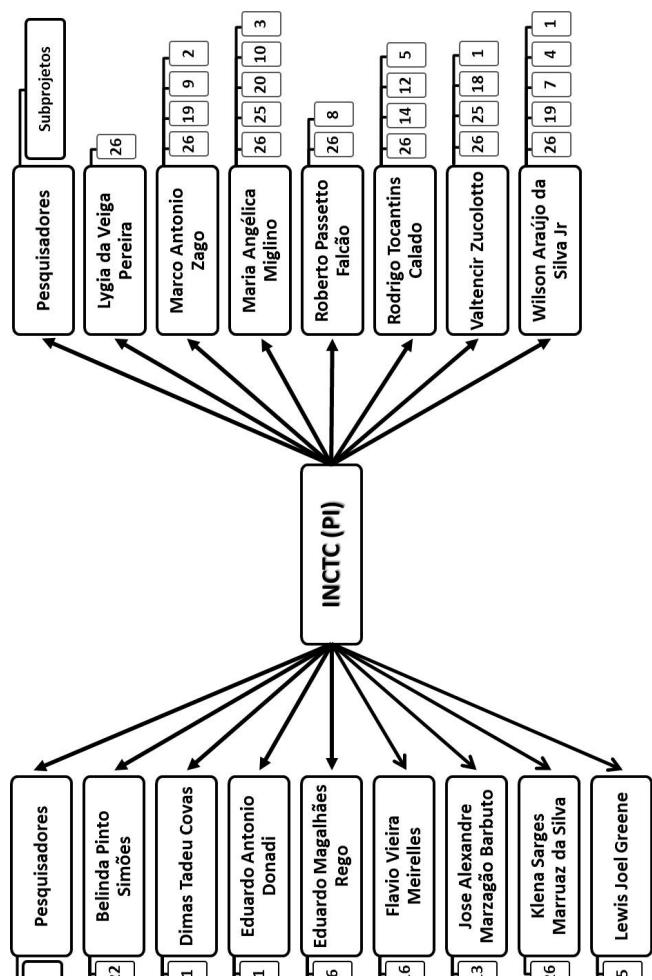


Figura 1. Especificação das Atividades a Serem Desempenhadas pelos Membros da Equipe

H) Definição das Tarefas Específicas de Cada Entidade Participante

Unidade	Responsável geral	Subprojetos
Centro de Primatas do Instituto Evandro Chagas – Belém/PA	Klena Sarges Marruaz da Silva	26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Rodrigo Tocantins Calado	5 e 26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Belinda Pinto Simões	22, 23, 24 e 26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Eduardo Antonio Donadi	4 e 26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Eduardo Magalhães Rego	6 e 26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Lewis Joel Greene	26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Marco Antonio Zago	2, 9 e 26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Roberto Passetto Falcão	26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP	Wilson Araújo da Silva Jr	1 e 26
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/USP	Maria Angélica Miglino	3, 10, 20, 25 e 26
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos/USP	Flávio Vieira Meirelles	16, 17, 18 e 26
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto	Dimas Tadeu Covas	7, 11, 12, 14, 15, 18, 21, 26
Instituto de Biociências/USP	Lygia da Veiga Pereira	26
Instituto de Ciências Biomédicas/USP	José Alexandre Marzagão Barbuto	13 e 26
Instituto de Física de São Carlos/USP	Valtencir Zucolotto	19 e 26

I) Descrição do Programa do Instituto

A presente proposta constitui a continuidade e a ampliação das atividades do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-Tronco e Terapia Celular, um dos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia criados pelo CNPq/FAPESP em 2008.

Naquela oportunidade, propusemos o desenvolvimento de um extenso programa de pesquisas básicas e clínicas para entender, isolar, cultivar e usar terapeuticamente, tanto em modelos animais como em humanos, as células-tronco somáticas e pluripotentes. Aquele programa de pesquisa também previa o estudo de células-tronco neoplásicas, em particular as associadas às leucemias e aos linfomas.

Considerando a evolução do conhecimento científico sobre as células-tronco neoplásicas que culminaram na proposta de um novo modelo de oncogênese (1, 2) segundo o qual existem múltiplas subpopulações de células-tronco tumorais (CTTs) que exibem maior ou menor dominância na massa tumoral ao longo da evolução da doença, decidimos nesta proposta isolar, cultivar e caracterizar células tumorais individuais (*single cell analysis*) e estudar o microambiente tumoral com o objetivo de melhor compreender os mecanismos intrínsecos e extrínsecos que levam a gênese do câncer. Adicionalmente, pretendemos realizar um grande esforço para o desenvolvimento de terapias inovadoras contra o câncer, incluindo a imunoterapia e a nanomedicina, que deverão originar estudos pré-clínicos e clínicos em uma variada gama de neoplasias.

Para executar este ambicioso plano de pesquisa, reunimos especialistas e instituições com comprovada experiência científica nas áreas envolvidas: biologia celular e molecular, genética, imunologia, hematologia, oncologia, biologia de sistemas e bioinformática, química de proteínas, engenharia química e de materiais e veterinária. A participação dos pesquisadores principais (PIs) e colaboradores será feita de forma integrada e complementar, fruto do entendimento de que o câncer é um problema complexo que somente poderá ser abordado eficientemente de forma multidisciplinar.

O melhor argumento em nosso favor para assegurar que seremos capazes de levar à frente este projeto de forma bem sucedida é demonstrarmos o que fizemos e estamos fazendo no momento. Onze dos quinze PIs do presente projeto participaram do projeto anterior (INCTC-Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-tronco e Terapia Celular), bem como do CEPID-FAPESP (CTC – Centro de Terapia Celular). A produção científica destes pesquisadores no

tema “terapia celular”, durante o período de execução do projeto (2009-2014) foi de mais de 470 artigos publicados em revistas indexadas o que representa um acréscimo de mais de 50% quando comparado ao período de cinco anos anterior ao INCTC; foram publicados ainda 7 livros, 11 capítulos de livros e depositadas 17 patentes. Foram concluídas 66 dissertações de mestrado, 72 teses de doutorado e 34 pós-doutorados. Também foram concedidas, com recursos do projeto, 28 bolsas de pós-doc júnior, 59 bolsas de Desenvolvimento Técnico Industrial (DTI), 19 bolsas de Apoio Técnico e 20 bolsas de IC. As bolsas concedidas durante o andamento do projeto foram essenciais para o êxito das propostas. É importante enfatizar que sem estas bolsas o projeto não teria sido bem sucedido.

A presente proposta reúne 15 PIs, de 7 instituições, com expressiva produção acadêmica, destacando-se a publicação de 1358 artigos em revistas indexadas com 14.084 citações e índice h de 56 (Figura 2).

Relatório de citações: 1.358

(de Todas as bases de dados)

Você pesquisou por: Autor: (Covas, Dimas T) OR Autor: (Falcão, Roberto P.) OR Autor: (Falcão, Roberto P.) OR Autor: (GREENE, L. J.) OR Autor: (Greene, Lewis J.) OR Autor: (Miglino, Maria Angelica) OR Autor: (Pereira, Lygia V) OR Autor: (Silva Jr, Wilson A) OR Autor: (Rego, Eduardo M) OR Autor: (Meirelles, Flávio V) OR Autor: (SIMÕES, Belinda Pinto) OR Autor: (Simões BP) OR Autor: (donadi, eduardo A) OR Autor: (BARBUTO, J. A. M.) OR Autor: (ZAGO, M) OR Autor: (Zago MA) OR Autor: (Zago, Marco A.) OR Autor: (Calado, R.T.) OR Autor: (Calado, Rodrigo T.) OR Autor: (Silva, Klena SM) OR Autor: (Zucolotto, Valencir) OR Autor: (Zago, Marco A.) OR Autor: (Calado, Rodrigo T.) OR Tópico: (FALCAO, R. P.)

Tempo estipulado: Todos os anos.

...Menos

Este relatório reflete citações a itens fonte indexados dentro de todas as bases de dados.

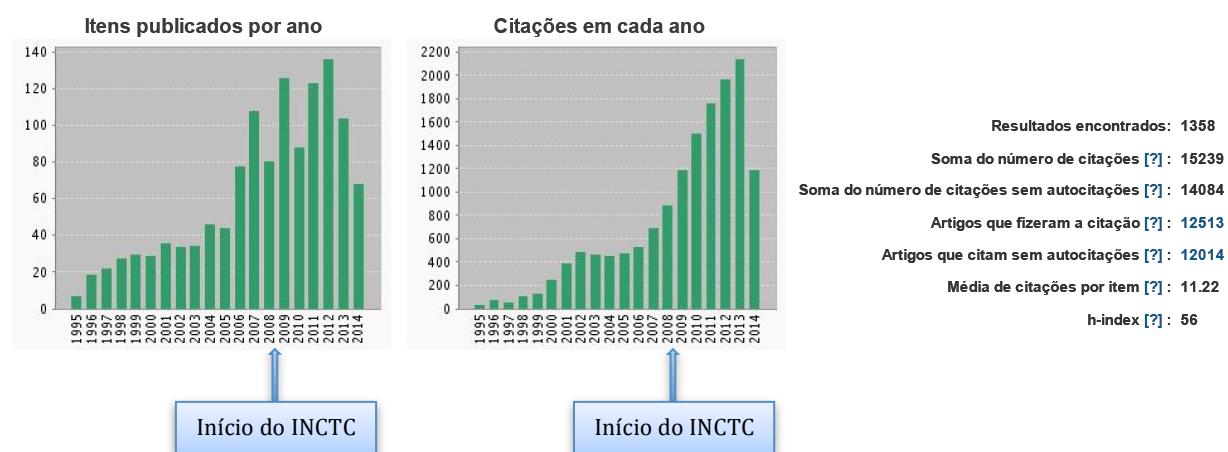


Figura 2. Evolução no número de trabalhos e de citações dos quinze pesquisadores principais proponentes.

Esta imensa experiência acadêmica - seguramente constituiu os melhores grupos de pesquisa com células-tronco, terapia celular e câncer do país - reunida de forma integrada para

trabalhar um problema desafiador, como é o câncer, possibilitará um grande avanço científico capaz de colocar o país em posição de destaque no cenário internacional.

Por que estudar o câncer?

A Organização Mundial da Saúde estimou a existência de quase 33 milhões de pessoas vivendo com câncer em todo o globo no ano de 2012. No mesmo ano, foram diagnosticados 14,1 milhões de casos novos e morreram 8,2 milhões de pessoas em decorrência da doença, totalizando 13% das mortes por ano no mundo. Nas últimas décadas, o câncer tornou-se um problema de saúde pública mundial. No Brasil, as neoplasias são a segunda causa de mortalidade, representando 17% do total de óbitos ocorridos em 2011. O Instituto Nacional de Câncer projetou para 2014 a ocorrência de 576 mil casos novos de câncer, o que representa um incremento de 20% na incidência na última década. De forma geral, duas em cada três pessoas serão diagnosticadas com câncer durante suas vidas.

O câncer é um fenômeno biológico complexo que vem desafiando a ciência por décadas. Apesar dos inúmeros projetos voltados para a elucidação do genoma de vários tipos de câncer terem sido concluídos com sucesso, mesmo entre nós que participamos ativamente neste processo (M.A. Zago foi o coordenador do projeto genoma clínico do câncer financiado pela FAPESP), poucas terapias específicas (também chamadas de "alvo") surgiram, refletindo o paradigma de mutações genéticas são necessárias, mas não são suficientes para o completo desenvolvimento do câncer. Assim, estudos sobre os mecanismos oncogênicos básicos são absolutamente essenciais.

Parte das dificuldades ao avanço nesta área decorre do uso de conceitos equivocados ou do uso de paradigmas ultrapassados que dirigiram o planejamento da maior parte dos estudos realizados até o final do século passado. Talvez o maior erro conceitual em que se incorreu foi considerar que o câncer era decorrência de uma proliferação desordenada de células somáticas geneticamente alteradas que perdiam a capacidade de controle replicativo e originavam um tecido clonal anormal. Neste sentido, estudar a massa celular tumoral e o seu genoma seria suficiente para produzir informações biológicas necessárias para o entendimento da biologia tumoral visto que o câncer nada mais seria do que a evolução clonal de uma célula tumoral geneticamente alterada em função da ação de carcinógenos endógenos ou exógenos. Uma das provas mais contundentes sobre a limitação deste modelo vem dos estudos em animais transgênicos, inclusive aqueles gerados por nosso grupo, nos quais apenas uma fração dos animais desenvolvem a doença, embora 100% dos indivíduos possuam a mesma mutação associada à oncogênese em humanos (3).

Mais recentemente, um novo paradigma tem se imposto em relação à biologia do câncer: o conceito de que o câncer é um tecido corporal especializado que se desenvolve a partir de um contingente limitado de células-tronco tumorais (CTTs) que são responsáveis pela origem e manutenção de toda a progênie tumoral.

O câncer seria, portanto, um tecido adaptado à economia interna do organismo à semelhança dos tecidos normais, e especializado naturalmente, em função de sua origem, na sobrevivência. Este novo conceito traz profundas implicações para o entendimento da biologia tumoral, como também para o entendimento da racionalidade do esforço terapêutico. Nesta nova concepção, a compreensão profunda dos mecanismos oncogênicos somente será atingida a partir do isolamento e caracterização das CTTs o que, via de regra, encontra inúmeros desafios metodológicos para serem implementados. Por outro lado, terapias curativas para o câncer somente serão desenvolvidas quando direcionadas para a erradicação das CTTs.

O foco deste projeto, portanto, é desenvolver um conjunto abrangente de abordagens experimentais e clínicas tendo por fundo este novo paradigma que coloca o câncer, de forma geral, como produto do aparecimento e desenvolvimento de células-tronco tumorais. Entender e combater estas células resume nossa proposta de continuidade do INCTC.

O Escopo do Projeto Científico

O escopo do projeto científico pode ser visto na Figura 3. De forma, geral, o conjunto de estudos na área de pesquisa básica envolve o isolamento e caracterização de células tumorais e células-tronco tumorais que serão estudadas em nível detalhado por ferramentas agrupadas como “OMICs” a saber: transcriptoma, genômica, epigenômica, citômica e proteômica que permitem a integração da biologia de larga escala e abordagem sobre sistemas biológicos. No segundo grupo, serão estudadas novas abordagens terapêuticas com foco em imunoterapia, hipertermia e nanomedicina. E no terceiro segmento, a aplicação das células e das ferramentas terapêuticas em modelos animais e humanos.

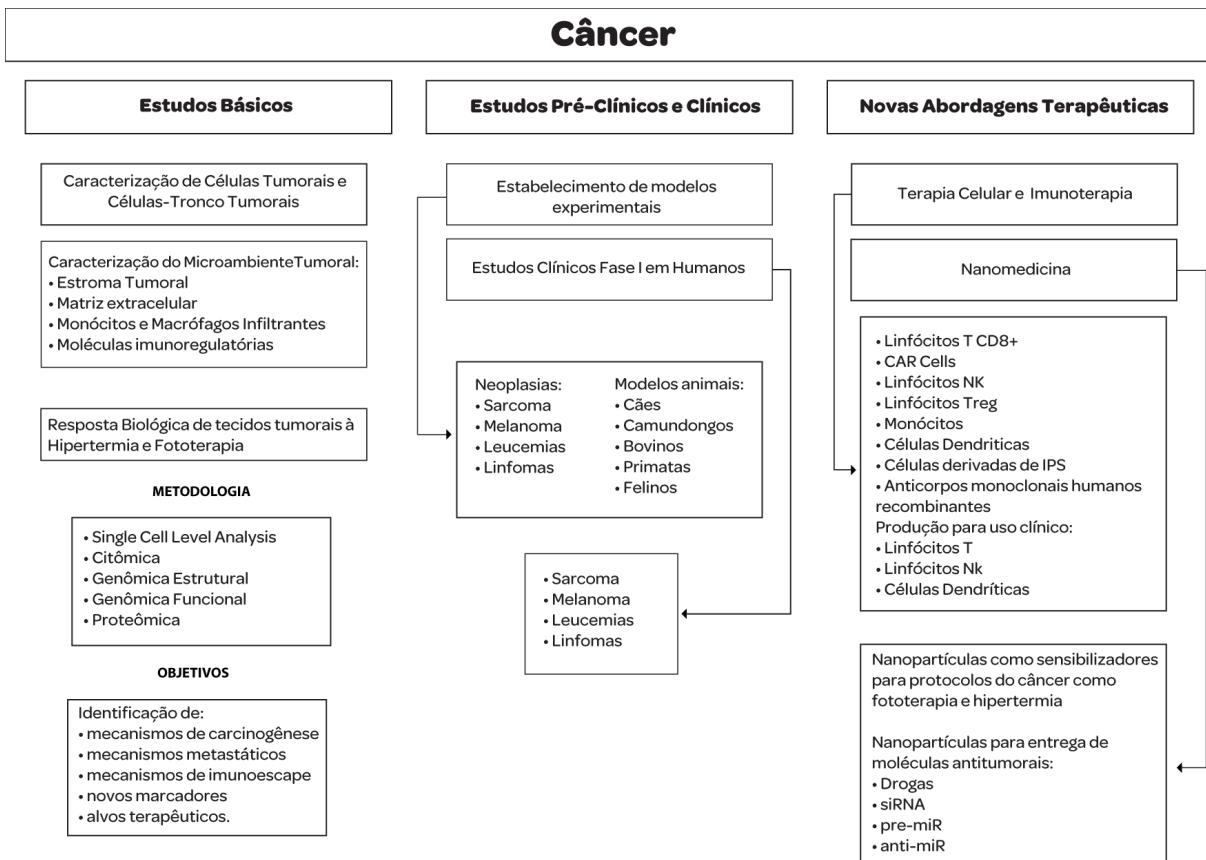


Figura 3. Escopo do projeto científico.

De forma geral, a proposta científica compreende três grandes áreas: 1) Estudos básicos para o entendimento da biologia do Câncer; 2) Desenvolvimentos de novas abordagens terapêuticas com foco em imunoterapia e 3) Estudos pré-clínicos e clínicos. No item C apresentamos as Metas e Objetivos dos 26 subprojetos que pretendemos desenvolver e a descrição detalhada do projeto científico integrado.

Projeto Educacional

Nesta nova fase do INCTC pretendemos consolidar e ampliar as atividades educacionais já desenvolvidas no âmbito do projeto vigente e que podem ser consideradas como exemplo bem sucedido.

As atividades educacionais do INCTC são coordenadas pelo Centro Educacional - CEDUC – que conta com uma equipe formada por 4 funcionários (1 tradutor, 1 biólogo e 2 secretárias) em dedicação integral ao projeto.

A estrutura física do CEDUC é constituída por quatro salas de aula com capacidade para 200 lugares, dois anfiteatros com capacidade de 170 e 40 lugares respectivamente, todos equipados com projetores multimídia e rede wi-fi. Adicionalmente, possui um laboratório de

pesquisa e ensino com área total de 34 m² e equipado com infraestrutura adequada para atividades experimentais em biologia molecular e celular e onde os professores e alunos do ensino médio desenvolvem projetos de iniciação científica e preparação de aulas práticas. Integram ainda o projeto educacional a Casa da Ciência e o Museu e Laboratório de Ensino de Ciências (MuLEC).

A Casa da Ciência é um espaço multiuso de 184 m² destinado a abrigar e coordenar as atividades de ensino e divulgação de ciência para alunos e professores do ensino fundamental e médio, e público em geral. A Casa é coordenada pela Profa. Dra. Marisa Ramos Barbieri professora aposentada da USP e educadora renomada. As atividades desenvolvidas pelas Casa são divulgadas principalmente no seu portal educacional (<http://ead.hemocentro.fmrp.usp.br/joomla>) que permite acesso interativo ao material educacional desenvolvido pelos professores, alunos e pós-graduandos envolvidos no projeto. No ano de 2013, o portal da Casa recebeu mais de 160 mil visitas provindas de mais de 100 países.

O Museu e Laboratório de Ensino de Ciência (MuLEC) foi criado em 2004 para servir como espaço para exposição permanente dos materiais educacionais produzidos nas atividades desenvolvidas na Casa da Ciência. Ocupa prédio de 276 m² da Universidade de São Paulo localizado no Campus Universitário de Ribeirão Preto e é aberto à visitação pública.

As atividades educacionais ainda têm o suporte da TV Hemocentro que é um centro de produção de mídias, composto por estúdio de televisão e centro de edição e produção. Trabalham na TV Hemocentro dois jornalistas e dois técnicos de imagem e som que são os responsáveis pela produção de todo o material digital que inclui vídeo-aulas, documentários, entrevistas, registro videográfico de palestras e cursos, manutenção de canal no YouTube e divulgação dos eventos.

Outro recurso educacional de validade comprovada para a divulgação e popularização da ciência produzida no INCTC é o denominado “Celularium”, adaptação de uma cúpula inflável de 22 m² equipada com projetor central fulldome digital de 360°, que tem sido usado para apresentação do filme “Viagem ao Centro da Célula”, no qual o espectador é levado a uma incrível viagem pelo interior de uma célula animal, explorando a morfologia e função de cada uma das organelas celulares. O “Celularium” tem sido exibido em Congressos Científicos, como o Congresso Brasileiro de Genética realizado em Lindóia em 2013, e também percorre cidades do Estado de São Paulo, oportunidade em que é montado em escolas e espaços abertos ao público em geral. No ano de 2013, 1.500 alunos de Ribeirão e região tiveram a oportunidade de assistir ao filme que foi produzido por pesquisadores ligados ao INCTC.

Além destes recursos, a área educacional e de divulgação da ciência mantém inúmeros programas de formação e de inciação científica voltada para professores e alunos do ensino fundamental e médio, como por exemplo o programa “Adote um Cientista” no qual alunos de pós-graduação são os tutores de pequenos grupos de alunos de nível médio e fundamental com o objetivo de discussão e estudo de temas de biologia que são temas das pesquisas realizadas pelo centro. O programa se complementa com outro denominado “Pequeno Cientista”, quando os alunos da escola fundamental e média desenvolvem pequenos programas de inciação científica. As inúmeras atividades educacionais desenvolvidas e em desenvolvimento dentro do Programa Educacional do Centro podem ser visualizadas no portal educacional da Casa da Ciência conforme mencionado anteriormente.

O ensino de Pós-graduação lato e estrito senso também tem sido desenvolvido como parte do programa de disseminação de conhecimentos e formação de pessoal especializado a cargo do INCTC. Em 2010, foram organizados dois cursos de pós-graduação ligados ao Departamento de Clínica Médica, mas administrado e ministrado por pesquisadores do INCTC. O curso de mestrado e doutorado acadêmicos denominado “Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular” e o curso de mestrado profissional denominado “Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia”.

No primeiro caso, o curso tem por foco, como o título indica, a temática abordada nesta proposta, qual seja o desenvolvimento de programas de pesquisa nas área de oncologia, células-tronco e terapias celulares. Atualmente, o curso tem 21 alunos (12 no mestrado e 9 no doutorado).

No segundo caso, o objetivo é a formação especializada de profissionais para atuação nos centros de hematologia, hemoterapia e biotecnologia do país. Atualmente, estão matriculados 36 alunos no mestrado em hemoterapia e cinco na área de biotecnologia. As atividades educacionais adicionais às que já estão em desenvolvimento e que deverão ser desenvolvidas na nova fase do INCTC estão descritas no item K.

Atividades de Inovação

As atividades de inovação serão ampliadas com apoio da Agência de Inovação da Universidade de São Paulo e da SUPERA - Parque de Inovação e Tecnologia de Ribeirão Preto,

inaugurado em 26/03/2014. Desde 2005, 15 empresas foram incubadas na unidade da Incubadora localizada no Hemocentro. Recentemente, as duas unidades da SUPERa foram incorporadas ao Parque Tecnológico. Assim, as quatro empresas residentes vinculadas ao INCTC foram transferidas para o Parque: 1) Cross Reality (software de realidade virtual); 2) Figlabs (Sistemas de rastreio XYZ); 3) ProRadis (Software de administração) e 4) Sevna (conjunto de empresas de inovação), no qual recebem apoio técnico, administrativo, gerencial e tecnológico, além de serviços de conservação e manutenção. Adicionalmente, serão desenvolvidas novas ações visando o desenvolvimento tecnológico e a sua transferência para o setor produtivo como descrito com detalhes no item M.

Atividades de Internacionalização

Por fim, as atividades de internacionalização, em conjunto com o programa de pesquisa, disseminação e difusão de ciência e de transferência de tecnologia, formam os pilares do INCTC. Esta proposta conta com onze colaboradores internacionais, comprometidos com a equipe e com o desenvolvimento de atividades em colaboração, conforme cartas anexadas no item F. Esta proposta pretende, manter um forte e estreito vínculo com as instituições parceiras do exterior, realizando reuniões presenciais e virtuais, além de fortalecer o intercâmbio entre os pesquisadores e alunos, como descrito com detalhes no item F.

J) Detalhamento do Programa de Pesquisa

O programa de pesquisa do INCTC será composto de 26 subprojetos que serão apresentados a seguir, juntamente com os objetivos e metas de cada um. Na segunda parte do item J (J.2), estes subprojetos são descritos de forma resumida como parte de uma organização racional do programa e indica o caráter integrador da proposta. Esta racionalidade está indicada na Figura 1 do item G deste projeto (Especificação das Atividades a serem desempenhadas pelos membros da Equipe) e uma tabela demonstra a participação integrada dos diversos grupos de pesquisa envolvidos (representado pelo nome do coordenador) nestes subprojetos.

J.1) DESCRIÇÃO DO PROJETO CIENTÍFICO

“Drugs can only repress symptoms: they cannot eradicate disease. The true remedy for all diseases is Nature’s remedy.... There is at bottom only one genuinely scientific treatment for all diseases, and that is to stimulate the phagocytes. Stimulate the phagocytes. Drugs are a delusion”.

*In The Doctor’s Dilemma, George Bernard Shaw
(1906)*

Nos últimos 12 anos, consolidamos um forte grupo de pesquisa na área de células-tronco e terapia celular. Isto somente foi possível por intermédio de dois programas inovadores de financiamento à pesquisa: CEPID-FAPESP e INCT-CNPq. No primeiro caso, instituímos o Centro de Terapia Celular (CTC-CEPID-FAPESP) iniciado em 2001 e, no segundo, o Instituto Nacional de Células-Tronco e Terapia Celular (INCTC-CNPq-FAPESP) a partir de 2008. Embora pertencessem à mesma temática geral, estes dois projetos diferenciaram-se à medida em que desenvolveram programas de investigação complementares, mas não superpostos, além de serem constituídos por equipes de pesquisadores diferentes.

Recentemente, parte do grupo de pesquisadores foi contemplada com um novo CEPID-FAPESP cuja contratação ocorreu em 2013. O tema desse novo centro continua sendo “Células-Tronco e Terapia Celular”, mas com um programa diferente de pesquisas centrado em estudos básicos, voltados para o entendimento da biologia das células-tronco (CT), além de estudos clínicos baseados no uso de CT hematopoéticas e CT mesenquimais. Os principais tipos de células-tronco investigadas são as embrionárias, de pluripotência induzida (iPS) e CT somáticas (CT hematopoética e CT mesenquimal).

Com o término próximo do projeto INCTC, propomos a sua continuidade, agora com um novo foco voltado para o estudo de tumores, das células-tronco neoplásicas e de terapias inovadoras para o câncer baseadas na imunoterapia e na nanomedicina. Para enfrentar o desafio científico representado pelo câncer, reunimos uma equipe de pesquisadores que inclui médicos,

imunologistas, geneticistas, biólogos celulares e moleculares, veterinários e engenheiros químicos e de materiais.

A presente proposta engloba três grandes áreas: 1) estudos básicos para o entendimento da biologia do câncer; 2) desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas com foco em imunoterapia e nanomedicina; 3) estudos pré-clínicos e clínicos para o tratamento do câncer.

1. Biologia do câncer: células tumorais e microambiente

Recentemente, testemunhamos uma modificação essencial no entendimento da biologia do câncer que trouxe profundas implicações na sua terapia. Até o final do século passado, a visão prevalente era a de que qualquer célula somática ou germinativa, alvo de alterações genéticas cumulativas, poderia originar o câncer. Esta visão foi substituída pelo conceito de que o câncer somente se inicia por um contingente restrito de células, as chamadas células-tronco tumorais (CTT). Estas CTTs possuem características específicas que facilitam o seu isolamento e caracterização: a) são as únicas células capazes de originar o tumor; b) possuem capacidade de auto-renovação, ou seja, de manter o tumor; c) originam toda a progênie celular heterogênea que constitui o tumor; d) quando transplantadas em camundongos imunodeficientes, estas células - e somente elas - são capazes de recapitular o tumor original com todas as suas características morfológicas e funcionais (2).

Embora o conceito de CTT possa remontar a Rudolph Virchow no século XIX, a efetiva demonstração da sua existência somente apareceu em 1994 quando Lapidot e colaboradores demonstraram que apenas as células CD34+/CD38- na leucemia mieloide aguda eram capazes de reproduzir a leucemia em camundongos NOD/SCID, enquanto células CD34+/CD38+ não o eram. Desde então, CTTs foram demonstradas em diversos tipos de tumores como o de mama, de próstata, de fígado, de cólon, de pulmão, de pele, de pâncreas e de cérebro.

Com a consolidação deste conceito, o desafio para o entendimento da biologia do câncer é isolar e caracterizar as CTTs e não mais todo o tumor. O mesmo se aplica ao tratamento, que somente é efetivo quando é capaz de erradicar as CTTs.

Os tumores, no seu conjunto, são massas heterogêneas de células neoplásicas e normais, associadas à matriz extra-cellular de modo a constituir um microambiente propício para a manutenção e proliferação das CTTs e respectiva progênie. Entender a biologia do câncer, em nossa concepção, significa separar e analisar esses vários componentes com o objetivo de avaliar a contribuição específica de cada elemento para o conjunto.

Com base nestas considerações, propomos uma abordagem metodológica inovadora no nosso meio, qual seja as análises citômicas, genômicas e proteômicas de células individuais (*single cell analysis*) isoladas dos vários compartimentos tumorais (CT tumoral, células do estroma tumoral, células do sistema imune infiltrantes do tumor) além dos componentes da matriz tumoral.

Para atender esta proposta, planejamos um conjunto de subprojetos que resumidamente indicamos abaixo.

1.1 Isolamento, identificação e caracterização das Células-Tronco Tumorais

O isolamento das CTTs será feito por metodologias clássicas, que incluem análises por citometria de fluxo (*side population*, efluxo de Hoechst 33342), a separação celular com base na expressão de moléculas de superfície e a capacidade de formação de esferas quando em cultura. Adicionalmente, estas CTTs serão separadas individualmente na plataforma C1™ Single-Cell Auto Prep System (Fluidigm Corporation) para subsequente preparação de bibliotecas de RNA-Seq, e exomas correspondentes a 96 células individuais provindas da população selecionada.

No Subprojeto 1 intitulado "**Análise da heterogeneidade genética das células tumorais: identificação e caracterização funcional de biomarcadores para fins terapêuticos em câncer**", coordenado pelo Prof. Wilson Araújo Silva Júnior, pretende-se, além da análise de alterações genéticas e epigenéticas obtidas por sequenciamento de nova geração(NGS), estudar os RNAs não-codificadores que têm papel na regulação de processos oncogênicos. Os RNAs não-codificadores, pequenos (miRNAs, piRNAs), médios (PASRs) ou longos (do inglês, long non-coding RNAs - lncRNAs) regulam diversos processos moleculares, genéticos e celulares ligados à progressão tumoral, que incluem: compensação da dosagem cromossômica, modificação da estrutura da cromatina, transcrição e tradução, splicing, diferenciação celular, manutenção da integridade de estruturas celulares, controle do ciclo celular e do tráfego intracelular, reprogramação de células-tronco e resposta ao *heat-shock*. Esta estratégia será usada para identificar novos RNAs não-codificadores em tumores agressivos como melanoma, glioblastoma multiforme e câncer gástrico que possam ser aplicados ao diagnóstico e prognóstico do câncer, assim como servir como novos alvos terapêuticos.

Uma segunda abordagem metodológica, inovadora entre nós, será o emprego do *High Content Screening* (HCS) para a avaliação funcional das subpopulações de CTTs isoladas como referido anteriormente. O HCS é um processo automatizado de aquisição e análise computacional de imagens de microscopia de fluorescência em células dispostas em placas que permite a avaliação

qualitativa e quantitativa de um grande número de parâmetros morfológicos e funcionais. Assim, é possível a realização de análises funcionais em larga escala. No Subprojeto 2 “**Análise funcional em grande escala para a identificação de microRNAs com potencial antitumoral e antimetastático no câncer de cabeça e pescoço**”, coordenado pelo Prof. Marco Antonio Zago, serão identificados os microRNAs ou anti-miRs com atividade anti-proliferativa, pró-apoptótica e anti-metastática envolvidos nos processos de Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT) ou no processo reverso Transição Mesenquimal-Epitelial (MET) que possam ser utilizados no desenvolvimento de novas abordagens terapêutico para o tratamento dos carcinomas em geral.

Em estudos anteriores de genômica funcional de tumores de cabeça e pescoço, nosso grupo (Processo 559809/2009-3 - Rede GENOPROT, coordenado pelo Prof. Wilson Araújo da Silva Júnior) identificou vários microRNAs e mRNAs com a expressão alterada e possivelmente implicados na patogênese destas neoplasias, constituindo-se em potenciais alvos terapêuticos.

Na mesma linha, pretendemos no Subprojeto 3 “**Identificação e caracterização das células-tronco neoplásicas em câncer de próstata**”, coordenado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, quantificar e caracterizar as CTTs no câncer de próstata, que é segunda causa de mortalidade por neoplasias em homens. Amostras de tumores em diferentes estágios de progressão e agressividade serão coletadas para caracterização das CTTs empregando algumas das metodologias já citadas. A hipótese a ser testada é que o número de CTTs e suas características biológicas e funcionais se correlacionem com a gravidade da doença e com seu poder metastático. As CTTs serão isoladas por separação celular e analisadas em células isoladas com relação ao seu citoma e exoma; na sequência, serão cultivadas, caracterizadas novamente e implantadas em camundongos NOD/SCID para estudos de reconstituição tumoral.

Com relação ainda à caracterização das propriedades biológicas das células tumorais, propomos também o Subprojeto 4 “**Estudo a expressão do HLA-G e outras moléculas imunorregulatórias em tumores selecionados**” coordenado pelo Prof. Eduardo A. Donadi. Genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) estão diretamente envolvidos na imunovigilância, evitando o desenvolvimento e progressão de neoplasias. Em humanos, o complexo é conhecido como sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA). O gene HLA-G é um loco HLA de classe I não clássico e seu polimorfismo e padrão de expressão vêm sendo estudados em diversas condições patológicas, incluindo tumores. As células tumorais buscam desenvolver mecanismos de evasão da resposta imunitária. Vários estudos demonstraram que as moléculas HLA-G podem ser expressas de

forma aberrante em células tumorais, e que esta expressão pode estar associada a um possível papel no escape da imunovigilância por inibição da ação de células Natural Killer e T citotóxicas. Entretanto, a maioria dos aspectos relacionados ao mecanismo de expressão do gene HLA-G permanece ainda desconhecida. A região promotora do gene HLA-G é altamente polimórfica, sendo identificados 28 SNPs que se organizam em haplótipos e podem estar relacionados a atividades promotoras distintas, resultando em alta ou baixa expressão de HLA-G. A avaliação dos polimorfismos da região promotora em tumores é um componente fundamental na elucidação dos mecanismos de expressão de HLA-G, uma vez demonstrado que HLA-G apresenta propriedades imunossupressoras e sua expressão está associada a uma grande variedade de neoplasias. A hipótese de que SNPs encontrados na região promotora do gene HLA-G influenciam sua expressão e dessa forma, a susceptibilidade e progressão de tumores. Esses dados permitirão avaliar a aplicabilidade de polimorfismos do gene HLA-G como base de testes preditivos relacionados ao prognóstico desses tumores. O grupo propõe realizar a tipificação do gene completo (região promotora, codificadora e 3' não- traduzida) de moléculas de histocompatibilidade clássicas (HLA- A, B e C) e não-clássicas (E, F e G), e análise da expressão de moléculas imunorreguladoras (HLA-G, PD-1, CTLA-4) em sarcomas, melanoma grau IV ou linfomas, antes e após tratamento quimioterápico associado a hipertermia e imunoterapia.

No estudo das células tumorais nas neoplasias mieloides, o Subprojeto 5 "**Dinâmica telomérica e instabilidade genômica na célula tumoral da mielodisplasia**", coordenado pelo Prof. Rodrigo T. Calado, tem como objetivo estudar a dinâmica telomérica e a instabilidade genômica na célula tumoral da mielodisplasia. Este subprojeto tem por objetivo avaliar o efeito do encurtamento telomérico na instabilidade genômica em células precursoras ($CD34^+$) de pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD). A SMD é uma neoplasia mieloide caracterizada por hematopoeise ineficaz, citopenias no sangue periférico e evolução para leucemia mieloide aguda. Alterações na célula tumoral são características da SMD, em especial alterações citogenéticas e mutações. O encurtamento telomérico é o evento molecular principal da fisiopatologia de algumas síndromes de falência medular que podem evoluir para SMD. As células $CD34^+CD38^-$ serão obtidas por separação celular (JSAN flow cytometer) a partir da medula óssea de pacientes com o diagnóstico de SMD. O comprimento telomérico será determinado por flow-FISH, uma técnica que combina a hibridização fluorescente in situ com a citometria de fluxo e a instabilidade genômica avaliada por SNP-array.

1.2. Microambiente tumoral

As células tumorais são imprescindíveis para a iniciação e progressão neoplásica, mas são incapazes de fazê-lo isoladamente. Um repertório diversificado de células não-tumorigênicas (e.g. fibroblastos, macrófagos, células endoteliais) é recrutado de sítios circunjacentes e/ou distantes para constituir o estroma do microambiente tumoral. Estas células recrutadas, juntamente com a matriz extracelular, são capazes de prover as principais características do câncer, como o escape da vigilância imunológica, ativação da angiogênese, invasão e metástase, além de dar suporte à resistência terapêutica. Portanto, a compreensão do papel do estroma tumoral e sua comunicação com as células neoplásicas pode levar à identificação de alvos na terapia anti-neoplásica.

Dentre os componentes celulares do estroma tumoral, nosso interesse recai em macrófagos e fibroblastos associados ao tumor (TAMs e TAFs, respectivamente). Em resposta às citocinas presentes no microambiente tumoral, os TAMs passam por um processo de polarização, assumindo um fenótipo imunossupressor denominado M2. Além de contribuir para a evasão da vigilância imunológica por meio deste mecanismo, moléculas secretadas pelos TAMs promovem a proliferação das células tumorais, a angiogênese, linfangiogênese e metástase. Portanto, pretendemos estudar o papel dos TAMs no microambiente tumoral na leucemia promielocítica aguda e no melanoma no Subprojeto 6 “**Macrófagos associados a tumor: isolamento, caracterização e estudo funcional em modelos animais**” coordenado pelo Prof. Eduardo M. Rego. A primeira doença apresenta características genéticas, morfológicas e clínicas peculiares que são em grande parte reproduzidas no modelo murino transgênico hCG-PML-RARA, de tal sorte que este tornou-se um dos modelos mais usados para o estudo da leucemogênese. Além dos estudos no modelo transgênico murino, serão estudadas amostras de uma coorte de mais de 200 pacientes com leucemia promielocítica aguda que fazem parte do estudo do Consórcio Internacional em Leucemia Promielocítica Aguda, cuja base de dados contempla características ao diagnóstico, desfechos clínicos relevantes e monitoramento molecular da resposta a um tratamento comum.

Os TAFs consistem em uma população heterogênea de células fibroblásticas as quais sustentam virtualmente todas as propriedades do câncer. Notavelmente, postula-se que os TAFs facilitam os processos de invasão e colonização das células tumorais. Estas são duas etapas limitantes da metástase, a principal causa de morte em pacientes com câncer. Portanto, estudaremos o papel dos TAFs na invasão e colonização metastática de células de melanoma no Subprojeto 7 “**Estudo do papel de fibroblastos associados ao tumor durante a invasão e colonização metastática de melanoma.**” coordenado pelo Prof. Dimas T. Covas. O melanoma será usado como modelo, pois esta

classe de neoplasias apresenta grande propensão à metástase e os subtipos não-invasivos, invasivos e metastáticos são facilmente identificáveis após inspeção clínica.

Ainda em doenças onco-hematológicas, o Subprojeto 8 "**Investigação das vias de sinalização envolvidas na interação entre células-tronco hematopoéticas e células do nicho da medula óssea nas neoplasias mieloides**", coordenado pelo Prof. Roberto P. Falcão, tem como objetivo estudar a relação entre CTTs e seu nicho regulatório, interação esta que mantém a mieloproliferação descontrolada, com o intuito de identificar novos alvos terapêuticos que atinjam essa complexa interação em neoplasias mieloides mieloides e o microambiente tumoral. A classificação da OMS (Organização Mundial de Saúde) distingue quatro grupos de neoplasias mieloides: neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMP), síndromes mielodisplásicas (SMD), NMP/SMD e leucemia mielóide aguda (LMA), cada qual com suas características específicas. As diferentes populações celulares serão isoladas por “sorting” com marcadores específicos; a CTT hematopoética será identificada como CD34+, a célula estromal mesenquimal (CEM) será identificada como CD45, CD34 e CD31 negativas e CD44, CD73, CD90 e CD105 positivas. Adicionalmente, realizaremos experimentos de co-cultura de células hematopoéticas primárias neoplásicas com CEMs obtidas de amostras de medula óssea normal, assim como co-cultura de células hematopoéticas primárias normais com CEM obtidas de pacientes com neoplasias mieloides. Após a co-cultura, as populações de CTH e CEM serão isoladas para análise proteômica, e as CTHs serão analisadas funcionalmente quanto à proliferação celular, apoptose e diferenciação *in vitro* e capacidade de reconstituição hematopoética *in vivo* por meio de xenotransplante. As amostras serão submetidas à análise proteômica por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução. Uma vez identificados, os alvos serão submetidos a análise funcional em linhagens celulares através de inibição farmacológica ou utilização de ferramentas da terapia genética. Os alvos validados nas linhagens como sendo relevante para alterações fenotípicas serão submetidos a experimentos utilizando células primárias.

Outra população de células presentes no microambiente tumoral são os linfócitos T regulatórios (Tregs), que atuam de maneira fundamental no controle periférico da homeostase do sistema imune, estando envolvidas no controle de doenças autoimunes, na tolerância de transplantes, assim como, no escape imune de tumores (4, 5). O papel regulatório destas células confere-lhes potencial terapêutico, uma vez que sua administração poderia beneficiar pacientes com doenças autoimunes ou submetidos a transplantes e, por outro lado, a inibição de sua geração ou função poderia beneficiar pacientes portadores de tumores, permitindo a atuação do sistema imune contra as células tumorais (6). Assim, o entendimento dos processos responsáveis pela geração

destas células, poderia contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas em ambos os sentidos. Neste sentido, no Subprojeto 9 “**Estudo de mecanismos regulatórios envolvidos no processo de geração *in vitro* de células T regulatórias induzidas (iTreg) a partir de células T naïve**”, coordenado pelo Prof. Marco Antonio Zago, propomos avaliar diferentes mecanismos de regulação durante o processo de indução e geração *in vitro* de linfócitos Tregs, incluindo a regulação transcricional mediada por diferentes subunidades de NF-κB (por ChIP-Seq), a regulação pós-transcricional mediada por microRNAs, e o papel da sinalização por adenosina e seus receptores.

Os componentes da matriz extracelular (ECM) também modulam circuitos moleculares nas células tumorais por meio da interação com receptores presentes na membrana plasmática. Sabe-se que em algumas neoplasias a ECM favorece a proliferação das células tumorais estimulando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Assim, avaliaremos a constituição da ECM e seu efeito na produção de ROS em diferentes estágios de progressão de osteossarcoma. Além disso, estudaremos o efeito da imunoterapia e hipertermia na modulação da composição da ECM e na síntese de ROS em células isoladas de osteossarcomas em diferentes estágios de progressão no Subprojeto 10 “**Avaliação da matriz extracelular e espécies reativas de oxigênio no microambiente tumoral**”, coordenado por Maria Angélica Miglino.

1.3. Reconstituição tumoral

O câncer se origina de células-tronco tumorais (CTTs), um pequeno contingente de células com propriedades de auto-renovação e manutenção de toda a progênie de células maduras que compõem o tecido tumoral. Os processos que originam as CTTs não são totalmente conhecidos e duas principais hipóteses têm sido propostas: 1) As CTTs se originam de células-tronco normais que, devido à sua maior longevidade e consequente exposição a agentes que danificam o DNA, acumulam modificações gênicas e epigenéticas que terminam por originar as CTTs. As similaridades entre as CT normais e as CTTs encontradas em vários tipos de câncer reforçam esta hipótese (7-11); 2) A segunda hipótese postula que as células somáticas diferenciadas possam ser “desdiferenciadas” ou reprogramadas para adquirir, inicialmente, características metaplásicas ou neoplásicas. Esta hipótese tem o apoio de evidência experimental. Scaffidi e col. demonstraram que fibroblastos maduros podem ser induzidos *in vitro* a adquirir as características de CTT, incluindo a habilidade de auto-renovação e de diferenciação em várias linhagens. De forma semelhante, fibroblastos transduzidos com o antígeno SSEA1 podem originar e manter tumores e astrócitos normais do SNC transduzidos com ongenes podem originar gliomas. Esta segunda hipótese também tem suporte no fato de que

células diferenciadas podem ser transformadas em células-tronco pluripotentes (12) pela inserção de genes de pluripotência (Sox, Oct4, C-Myc e Klf4) que originam teratomas quando injetados em camundongos imunodeficientes.

Com o objetivo de explorar o processo de origem das CTTs, propomos utilizar a tecnologia de reprogramação celular em células tumorais no Subprojeto 11 “**Reconstituição Tumoral a partir da reprogramação de células tumorais**”, coordenado pelo prof. Dimas T. Covas. Uma pergunta que pretendemos responder é se a reprogramação gênica de células tumorais com genes de pluripotência (SOX, NANOG e OCT4) reverte o padrão epigenético anormal acumulado durante o desenvolvimento oncogênico. Para responder essa questão, o objetivo consiste em testar o protocolo de reprogramação clássico (OCT4, SOX2, KLF4 e MYC) em diferentes linhagens de células tumorais e avaliar: i) a aquisição de pluripotência, ii) a recapitulação da hierarquia de diferenciação celular, iii) a capacidade de reprogramação epigenética e iv) a possível reversão da tumorigenicidade.

2. Desenvolvimento de novas abordagens em imunoterapia do câncer

Os tratamentos convencionais para o câncer (quimioterapia e radioterapia) apresentam limitações: não são seletivos ou específicos e afetam tanto as células tumorais como as normais; não são efetivas, de maneira geral, para eliminar as CTTs e muitas vezes são apenas paliativos; debilitam as defesas naturais do organismo contra o câncer, facilitando a sua manutenção e disseminação. Nos últimos anos, o aparecimento de moléculas seletivas, capazes de bloquear vias específicas envolvidas na regulação do crescimento tumoral, significou um enorme progresso para o tratamento, porém o potencial de cura ainda depende da associação com as terapias convencionais.

Pretendemos desenvolver, neste projeto, terapias inovadoras que possibilitem avanço significativo no tratamento do câncer. Entre estas terapias priorizaremos a imunoterapia (tanto celular como humoral) e o uso de nanocompostos, tanto para aumentar a seletividade antitumoral das terapias farmacológicas, como para fazer chegar ao tumor compostos que poderão modular ou mesmo destruir o crescimento tumoral.

A imunoterapia para o tratamento do câncer é, atualmente, a terapia mais promissora tendo em vista a sua seletividade, o seu potencial curativo e a sua baixa toxicidade. Este tipo de terapia foi descrito como o grande acontecimento científico de 2013 pela revista *Science* (13) com destaque para as terapias com anticorpos monoclonais (anti-CTLA-4 e anti-PD1) e para as células T

geneticamente modificadas com receptores de抗ígenos químéricos (Chimeric Antigen Receptor T Cells, CAR T cells), que foram capazes de induzir potente resposta antitumoral.

Pretendemos, nessa linha, desenvolver linhagens de células com atividade antitumoral e, na sequência desenvolver bioprocessos para a sua expansão e produção em larga escala. Pretendemos também produzir anticorpos humanos recombinantes com atividade antitumoral e produzir e avaliar a eficácia de nanocompostos como arma no tratamento do câncer.

Vários tipos de células do sistema imune têm sido usadas para o tratamento do câncer em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos de fase I/II, tais como: linfócitos totais, células dendríticas (DC), células natural killer (NK), células T reguladoras (Tregs), células T modificadas geneticamente (14, 15). Especificamente, pretendemos desenvolver protocolos para expansão e geração de linhagens de células imunocompetentes que apresentem efeito antitumoral, incluindo linfócitos T, linfócitos T CD8+, linfócitos NK, linfócitos Treg e células dendríticas. Estas células poderão ser obtidas a partir da diferenciação de CT hematopoéticas obtidas da medula óssea, do sangue periférico, do sangue de cordão umbilical, ou ainda a partir da diferenciação de células-tronco pluripotentes, como as CT embrionárias e as CT de pluripotência induzida.

A translação da imunoterapia experimental para a prática clínica requer o desenvolvimento de bioprocessos de expansão de células que sejam eficientes, rápidos, robustos e reprodutíveis. Uma vez que as células são o produto, o sistema de cultivo deve minimizar a variabilidade na população celular, garantir a manutenção das funções efetoras das células, permitir a coleta e formulação sem danificar as células e incorporar processos para garantir a viabilidade durante a estocagem, transporte e administração de maneira segura e com custo reduzido. Para isto, a tecnologia para expansão das células deve estar baseada em sistemas, idealmente fechados e descartáveis, que permitam a expansão de acordo com as normas GMP. No Subprojeto 12 "**Expansão de linfócitos para imunoterapia de doenças neoplásicas**", coordenado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, pretendemos desenvolver bioprocessos de expansão de células T e NK, compatíveis com as normas GMP, para serem utilizadas nos ensaios pré-clínicos e clínicos.

As vacinas antitumorais eficazes têm sido muito difíceis de conseguir (16). Durante o desenvolvimento do câncer, o tecido neoplásico e saudável (especificamente o sistema imune neste contexto) atingem um equilíbrio que permite a sobrevivência das células neoplásicas num indivíduo (17). Este equilíbrio depende de diversos mecanismos de escape do tumor (18-20), dentre os quais a perturbação da apresentação antigênica (21, 22) representa uma estratégia bastante eficaz: sem apresentação antigênica não há resposta imune. No entanto, DC são capazes de quebrar estados de

tolerância imunológica já estabelecidos e, desde que se tornou possível diferenciar este tipo celular a partir de precursores sanguíneos (23), pode-se desenhar estratégias terapêuticas que as explorem, em diversas situações clínicas, no câncer (24). Porém, as DC são uma população extremamente heterogênea e muito sensíveis às variações ambientais no indivíduo. Em pacientes com câncer, tanto as presentes no tumor (22) quanto as derivadas de monócitos circulantes (16, 25), apresentam diversas alterações funcionais que podem explicar, muitas vezes, a evolução da doença ou da resposta clínica dos pacientes a diferentes tratamentos. Assim, a proposta do Subprojeto 13 "**Células dendríticas na imunoterapia do câncer**", coordenado pelo Prof. José Alexandre Marzagão Barbuto, é avaliar, tanto em modelos experimentais quanto em pacientes portadores de neoplasias, células dendríticas integrantes dos tecidos neoplásicos ou derivadas de monócitos.

Uma fonte alternativa de células do sistema imune para aplicações imunoterapêuticas são células diferenciadas a partir de células pluripotentes. O desenvolvimento da tecnologia da geração das células-tronco pluripotentes induzidas (12) contribuiu significativamente para vários campos da medicina, inclusive para a imunoterapia. Nosso grupo, nestes últimos anos, estabeleceu dois protocolos distintos para geração de iPS que permite a geração de células pluripotentes específicas do paciente. As iPS serão geradas a partir de diferentes tipos de células somáticas (fibroblastos de pele, monócitos do sangue total, entre outros) e posteriormente serão diferenciadas em células NK e linfócitos (Subprojeto 14 "**Geração de linfócitos T e células NK a partir de células pluripotentes**", coordenado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas). A diferenciação das iPS em células NK será feita por metodologia que envolve duas etapas: formação de corpos embrioides usando condições definidas, seguido da expansão das células NK pelo o co-cultivo com células mbIL-21 *artificial antigen-presenting cells*. Esta metodologia permite a produção de células NK maduras e funcionais (26).

Para a diferenciação em células T, as células iPS serão co-cultivadas com células estromais OP9-DL1 para obtenção de progenitores de células T (27). A maturação final para a linhagem de células T requer a sua introdução em culturas de timo fetal, de modo a fornecer um micro-ambiente propício para o rearranjo de genes de TCR e subsequente seleção positiva de uma diversidade de células CD4 + e CD8 +. No entanto, as células T geradas *in vitro* desta maneira apresentam um repertório de receptor de células T imprevisível (TCR) o que limita o seu uso terapêutico. Para contornar esta dificuldade e permitir a utilização destas células independente do TCR endógeno, produziremos células com receptores de antígeno quimérico chamado de CAR (do inglês *chimeric antigen receptor*). A terapia celular utilizando células T geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR) contra um antígeno associado a tumor é uma abordagem

imunoterapêutica emergente para uma variedade de doenças neoplásicas, incluindo linfomas e leucemias. Esta tecnologia envolve a modificação gênica de linfócitos T, adicionando uma molécula de superfície (CAR) que permite que estes linfócitos reconheçam moléculas presentes na superfície das células do tumor independente do sistema MHC, tornando a resposta anti-tumoral mais efetiva. O objetivo do Subprojeto 15 "**Geração de linfócitos T CAR (*chimeric antigenic receptor*) anti-CD20**", coordenado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, é desenvolver células T derivadas de iPS e modificá-las com CAR anti-CD20. O CD20 é um antígeno presente na superfície de linfócitos da linhagem B normais e também nos linfócitos neoplásicos encontrados nos vários tipos de leucemias e linfomas B. A terapia com anticorpos monoclonais com atividade anti-CD20 mostrou-se efetiva no tratamento destas neoplasias. No entanto, a terapia com anticorpos monoclonais não leva a uma resposta imunológica de memória. A imunoterapia com células T modificadas com CAR anti-CD20 é mais potente e eficiente do que a terapia humoral. A imunoterapia com células T tem sido considerada a alternativa mais promissora para o tratamento do câncer desde o aparecimento das primeiras drogas quimioterápicas no final da década de 1940 (28). Em linhas gerais, as células T-CAR são células T modificadas geneticamente para expressar em sua superfície uma molécula híbrida do receptor TCR associada com o domínio N-terminal da cadeia única variável de imunoglobulina (scFv) específica para um determinado antígeno tumoral; adicionalmente podem se associar à construção moléculas ou fragmentos de moléculas co-estimulatórias como o CD28 e o CD137. A estratégia experimental inclui em primeiro lugar a introdução da construção CAR em células iPS seguida da sua diferenciação em linfócitos T com o objetivo de obtenção de linhagem estável e com grande capacidade replicativa. A partir daí, testar o desempenho das células produzidas no tratamento de animais e de humanos portadores de neoplasias B. Este subprojeto se articula com o Subprojeto 12 que prevê a expansão de linfócitos T em grande escala, neste caso o CAR será utilizado para direcionar a especificidade dos linfócitos.

Dentro da área de reprogramação celular, novas metodologias para gerar células iPS serão testadas. As metodologias atuais ainda apresentam baixa eficiência na obtenção de uma reprogramação nuclear adequada e as linhagens de iPS obtidas por meio destas metodologias apresentam uma série de alterações epigenéticas que produzem padrões aberrantes de expressão gênica e culminam com uma falha em se obter linhagens seguras para terapia celular. Uma das estratégias para aumentar a eficiência da reprogramação nuclear tem sido o emprego de moléculas modificadoras de cromatina, como os inibidores das histonas deacetilases, que alteram o metabolismo e epigenoma celular. Os mecanismos de ação destas moléculas ainda são elusivos, e

sua compreensão levará a otimização dos processos de reprogramação nuclear. O Subprojeto 16 "**Estudo da inibição de histonas deacetilases na reprogramação celular por transferência de núcleo ou indução gênica à pluripotência (células iPS)**" coordenado pelo Prof. Dr. Flávio Meireles, irá investigar o efeito do inibidor de histonas deacetilases ácido β -hidroxibutírico (β -OHB) durante o processo de reprogramação nuclear.

O Subprojeto 17 "**Estudo da função de miRNAs associados a AGO2 no processo de diferenciação em cultivo de células tronco**" coordenado pelo Prof. Dr. Flávio Meireles, visa estudar o processo de diferenciação *in vitro* de células pluripotentes, é um processo laborioso e muitas vezes ineficiente. Nossa equipe estudará o papel de microvesículas celulares neste processo de diferenciação *in vitro*. Vesículas secretadas por células (exossomos e microvesículas) são mediadoras da comunicação celular em diferentes tecidos e processos celulares, entregando os conteúdos de uma célula doadora para uma célula alvo receptora. Exossomos e microvesículas são carreadores de miRNA, mRNAs, DNA e proteínas. O conteúdo microvesicuolar também pode ser usado como diagnóstico e terapêutica. Uma das proteínas deste conteúdo é a proteína Argonauta 2 (AGO2) que é parte de um complexo proteico responsável pelo pareamento de bases entre o miRNA e o mRNA alvo e facilita a entrega de miRNAs prontos para atuar silenciando os mRNAs alvos. Neste subprojeto será testada a hipótese de que vesículas secretadas por monocamadas de fibroblastos de fetos de camundongo expostas a meio de diferenciação induzem a diferenciação celular através da transferência de miRNAs ligados a proteína AGO2.

Além da terapia celular, pretendemos desenvolver uma plataforma de produção de anticorpos humanos (Subprojeto 18 "**Identificação de autoanticorpos anti-CD20 para produção de anticorpos monoclonais humanos terapêuticos**", coordenado pelo Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas). Pacientes com câncer podem produzir anticorpos contra抗ígenos na superfície de suas células neoplásicas devido a basicamente dois mecanismos: 1) expressão de抗ígenos modificados ou 2) resposta imune contra抗ígenos próprios. Os doentes com neoplasias de células B produzem frequentemente autoanticorpos e, portanto, podem ser uma fonte de genes de imunoglobulina para a produção de bibliotecas de anticorpos dirigidos contra抗ígenos associados a tumores (29). Os anticorpos contra o抗ígeno de células B, o CD20, são agentes terapêuticos potenciais para doenças malignas de células B. Atualmente, anticorpos monoclonais químéricos e humanizados são utilizados no tratamento de linfomas e leucemias de células-B (30). Os anticorpos monoclonais (mAbs) representam agentes terapêuticos eficazes. No entanto, a utilização de mAb em cenários clínicos tem sido complicada por algumas dificuldades técnicas, incluindo respostas imunogênicas. Respostas

imunogênicas aos anticorpos terapêuticos podem afetar ambas as propriedades de segurança e farmacocinética que podem impactar a utilidade e eficácia dos medicamentos. Os anticorpos humanizados ainda apresentam reações adversas. Estamos propondo a produção de anticorpos humanos que apresentam menor risco para induzir respostas imunes. Portanto, pretendemos determinar se os pacientes com tumores de células B podem proporcionar uma boa fonte de material para o isolamento de anticorpos humanos dirigidos contra o antígeno CD20. O antígeno CD20 de células B é uma molécula de superfície específica cuja expressão abrange as células pré-B até os estágios de células B maduras. Cerca de 95% de células B de linfoma não-Hodgkin e nas células B nos casos de reincidência de linfoma, expressam CD20, apesar da exposição repetitiva ao anticorpo monoclonal anti-CD20. Todas essas características fazem CD20 um excelente alvo associado ao tumor para terapias baseadas em novos anticorpos e terapias com células T. Este subprojeto será realizado em parceria com Prof Dr. Michael C. Nussenzweig da Universidade de Rockefeller, Nova Iorque, EUA que possui larga experiência no desenvolvimento e produção de anticorpos humanos recombinantes. .

Os Subprojetos 19 ("**Sistemas nanoestruturados para liberação controlada de ácidos nucleicos e antitumorais e para hipertermia contra o câncer.**") e 20 ("**Avaliação do uso de Nanopartículas e da Eletroquimioterapia no Tratamento do Sarcoma de Aplicação Felino.**"), coordenados pelo Prof. Dr. Valtencir Zuculotto e pela Profa. Dra. Maria Angélica Miglino pretendem estudar, dentre as novas estratégias recentemente aplicadas à problemática do câncer, a utilização de nanomateriais- área denominada Nanomedicina- têm despertado grande atenção, não só pela inovação dos materiais e metodologias, mas principalmente pela alta eficácia dos tratamentos, já comprovada em estudos clínicos em todas as fases. A ideia dessa nova abordagem é a de desenvolver nanomateriais (nanopartículas e nanocápsulas) que possam ser combinados com agentes terapêuticos ou biológicos, de maneira a facilitar sua entrada na célula ou tecido alvo. Uma vez incorporados às células, esses materiais podem ser utilizados passivamente, como agentes de contraste em ressonância nuclear magnética e tomografia, com alta eficiência, ou ativamente, liberando agentes antitumorais e ácidos nucleicos. Estes sistemas oferecem vantagens sobre os fármacos convencionais, incluindo a diminuição da dosagem do ativo, minimização dos efeitos adversos, proteção do fármaco contra degradação e manutenção da sua estabilidade.

Na terapia contra o câncer, vários nanomateriais têm sido utilizados como agentes ativos em processos de hipertermia localizada. Essa abordagem permite que nanopartículas inicialmente localizadas em tumores ou regiões específicas sejam estimuladas através de técnicas não invasivas

(campo magnético ou luz), causando um aumento de temperatura altamente localizado no tumor/tecido. Com essa abordagem, os danos a células saudáveis ao redor do tumor são minimizados. No caso da foto-hipertermia, a absorção da radiação pode ser convertida em calor, provocando um aumento localizado da temperatura. Este conceito pode ser utilizado como uma estratégia minimamente invasiva para induzir a hipertermia celular e eliminar seletivamente células cancerígenas.

Neste projeto, vários nanomateriais, incluindo nanopartículas poliméricas a base de poliácido lático (PLA) e poliácido glicólico (PLG), sistemas lipossomais, nanorods de ouro (AuNRs) e nanopartículas superparamagnéticas (FeFe2O4) serão desenhados e desenvolvidos para aplicação na terapia contra o câncer. Os nanomateriais serão aplicados em várias frentes, e servirão com ferramentas inovadoras em diferentes subprojetos, incluindo no encapsulamento e entrega seletiva de succinato de α tocoferol (α -TOS) para tratamento da leucemia monocítica. Esta molécula sintética foi estudada por nosso grupo no modelo transgênico de leucemia promielocítica aguda e demonstrou-se uma elevada atividade antileucêmica. O estudo do mecanismo de ação mostrou que o α -TOS inibe o complexo II da cadeia respiratória mitocondrial das células leucêmicas. As nanopartículas carreadoras serão ainda aplicadas em terapia genética, transportando RNAs (miRNAs, piRNAs, PASRs ou (long non-coding RNAs) - lncRNAs), como previsto no **Subprojeto 1** ou na forma de nanopartículas de fosfoetalonamina lipossomal para aplicação em felinos com sarcoma de tecidos moles **Subprojeto 20**. As nanopartículas metálicas (AuNRs) e magnéticas (FeFe2O4) serão utilizadas como agentes promotores de foto e magnetohipertermia, respectivamente, em linfócitos T e suas subpopulações (CD4+, CD8+), sobre monócitos e sobre células dendríticas derivadas de monócitos, como detalhado no **Subprojeto 13**.

3. Estudos pré-clínicos e clínicos para o tratamento do câncer

Os estudos visando à imunoterapia do câncer descritos nesta proposta abrangem o estabelecimento de metodologias e o estudo de questões importantes, de ordem conceitual e prática. Juntos, formam a base para o desenvolvimento do “*know-how*” técnico-científico necessário para o estabelecimento da imunoterapia celular, como realidade futura na medicina brasileira. No entanto, a efetiva aplicação prática do potencial das células imunocompetentes que serão desenvolvidas pelo grupo, dependerá necessariamente da realização de ensaios pré-clínicos em animais com características mais próximas ao organismo humano. As propostas anteriores serão

testadas terapeuticamente em modelos animais e em doenças humanas selecionadas. Os modelos animais são essenciais em estudos sobre o câncer. Tais investigações nestes modelos envolvem a convergência de diversas áreas do conhecimento, no sentido de esclarecer os mecanismos envolvidos na doença, avaliar os impactos das inovações terapêuticas utilizadas e planejadas para o seu tratamento. Desta forma, descrevemos a seguir as propostas de estudos pré-clínicos e clínicos que serão concentrados nas áreas de imunoterapia celular e hipertermia.

3.1 Imunoterapia

Para avaliar a segurança e eficácia terapêutica de NK humanas expandidas *in vitro* (Subprojeto 21 "Desenvolvimento de modelos murinos humanizados de leucemias e linfomas para avaliação de segurança e eficácia terapêutica de células NK humanas expandidas *in vitro*", coordenado pelo Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas), usaremos modelos murinos humanizados de neoplasias hematológicas (tais como linfoma de células B e leucemia mieloide aguda). Esses modelos pré-clínicos serão desenvolvidos usando uma nova geração de camundongos imunodeficientes, denominados camundongos NSG (NOD scid gamma or NOD/SCID/IL2Rgnull or NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ, Jackson Laboratories). Esses camundongos apresentam defeitos graves na imunidade inata e adaptativa, portanto permitem o enxerto eficiente de células e tecidos humanos, provendo uma plataforma para modelos xenogênicos inovadores para estudo da fisiopatologia das doenças e desenvolvimento de imunoterapias. Será feita uma transferência adotiva de células de linhagens tumorais para o estabelecimento da doença nos animais e estes serão posteriormente tratados com infusões de células NK humanas expandidas *in vitro*, respectivamente. Este estudo pré-clínico tem como objetivo geral avaliar a segurança e eficácia terapêutica da infusão de células NK humanas, expandidas *in vitro* em condições compatíveis com as normas GMP, em modelos murinos humanizados de neoplasias hematológicas (linfoma de células B e leucemia mieloide aguda). Após a avaliação da segurança e eficácia terapêutica da infusão de células NK humanas expandidas *in vitro* nesses modelos pré-clínicos, utilizaremos essas células em estudos clínicos de fase I/II.

A imunoterapia adotiva com células do sistema imune como linfócitos T e células NK vem sendo utilizada há vários anos em combinação com o transplante alógênico de medula óssea (TMO). A abordagem mais empregada até o momento é a infusão de linfócitos do doador já bem estabelecida para o tratamento de pacientes com recidivas pós-TMO. Vários tumores expressam抗ígenos que podem ser alvo de abordagem imunológica tanto por linfócitos T como por células NK. A função

primordial das células NK é o reconhecimento e a eliminação de células que apresentam diminuição da expressão das moléculas clássicas de histocompatibilidade e, com isso, escapam da ação citotóxica de das células T CD8⁺. De acordo com a teoria do “missing self”, as células NK reconhecem as células que não expressam as mesmas moléculas clássicas de histocompatibilidade que ela expressa e as eliminam. Várias neoplasias hematológicas têm sua resposta ao TMO relacionado o genótipo *KIR* (*Killer inhibitory receptor*) do doador e do paciente. Recentemente foi descrito que pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) que receberam um enxerto de CTHs de doadores com genótipo *KIR2DS1* apresentaram uma menor taxa de recidiva pós-TMO. A transferência adotiva de células NK já foi descrita em pequeno grupo de pacientes com resultados animadores. Nesse contexto, o Subprojeto 22 "**Avaliação Funcional de Células NK autólogas e alogênicas contra células de pacientes com leucemias agudas**" coordenado pela Profa. Belinda P. Simões, tem como objetivo avaliar a atividade antitumoral de células NK humanas autólogas e alogênicas em eliminar células leucêmicas de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia linfoide aguda (LLA) *in vitro*, visando a aplicação de células NK humanas autólogas e alogênicas, que serão desenvolvidas no **Subprojeto 12**, em pacientes com LMA e LLA de alto risco (estudo de fase I/II de viabilidade e segurança).

O novo estudo do Consórcio Internacional em Leucemia Promielocítica Aguda, renomeado como Consórcio Internacional em Leucemias Agudas, comparará o uso do transplante autólogo versus a quimioterapia convencional como forma de consolidação do tratamento de pacientes com leucemia mielóide aguda de riscos baixo e intermediário. Este estudo é parte do projeto CEPID/CTC e não faz parte da presente proposta, porém o estudo não contempla tratamento dos pacientes de alto risco. O TMO apesar de ser considerado o tratamento de escolha nesta situação tem ainda um alto índice de recidiva. O uso de terapia adotiva preventiva com o intuito de reduzir as taxas de recidiva já foi utilizado com sucesso. Essa abordagem terapêutica tem como risco o desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro. Portanto, pretendemos comparar a estratégia preemptiva de infusões de linfócitos T do doador em pacientes com LMA de alto risco pós TMO com um grupo de pacientes sem intervenção (**Subprojeto 23 "Imunoterapia adotiva com linfócitos T do doador preemptiva pós TMO em LMA de alto risco"**, coordenado pela Profa. Dra. Belinda P. Simões).

3.2 Hipertemia

O efeito protetivo da febre contra o crescimento tumoral descrito por Ehrlich foi pouco reconhecido até recentemente quando a hipertermia começou a ser investigada no controle do câncer. A hipertermia tem grande influência sobre o efeito da quimioterapia e da imunoterapia (31). Ao depletar glutationa, ela exerce os efeitos citotóxicos de agentes quimioterápicos. O efeito benéfico da hipertermia foi demonstrado em estudos randomizados comparando-se quimioterapia neoadjuvante com e sem hipertermia associada (32). Hipertermia regional também pode amplificar o efeito da quimioterapia quando dado como preparo lipossomal (33). Este princípio foi verificado ser efetivo em sarcomas em ratos (34). Este efeito benéfico da hipertermia pode ser ainda melhorado com a adição de imunoterapia. Sristava e colaboradores avaliaram o papel das proteínas Heat shock (HSP) que costumam aumentar sua expressão pós hipertermia. As HSPs funcionam como chaperonas para antígenos tumorais e desta maneira os apresentam para as células NK. Em um caso notamos resposta clínica dramática em criança tratada com hipertermia e infusão de linfócitos haploidênticos da mãe portadora de sarcoma refratário. A incidência de sarcomas de partes moles são tumores frequentes da infância. Tendo em vista o caráter experimental da proposta e a presença de tumor muito semelhante ao humano em cães, pretendemos estudar tal terapia em modelo canino. Inicialmente, faremos uma quimioterapia neoadjuvante com ou sem hipertermia seguida por imunoterapia com linfócitos previamente coletados (Subprojeto 24 "**Tratamento de sarcoma canino com quimioterapia e hipertemia seguida por imunoterapia com linfócitos**"), coordenado pela Profa. Dra. Belinda Pinto Simões). Após tal procedimento, os cães serão submetidos ao tratamento cirúrgico convencional. Algumas questões em aberto devem ser respondidas com esta abordagem como o número e a composição das células infundidas, se devemos ativar os linfócitos NK com IL-2 previamente, se células autólogas serão capazes de exercer efeito ou se necessitamos de células alógénicas.

Para desenvolvermos nossos ensaios pré-clínicos contamos com a colaboração da Profa. Dra. Maria Angelica Miglino, que possui diversos modelos animais de estudo de câncer. Entre as neoplasias com maior prevalência, tanto em humanos quanto em animais, destacam-se as neoplasias mamárias de carnívoros, os sarcomas dos felinos e dos canídeos, os osteossarcomas dos cães e os linfomas dos cães. Os mastocitomas são neoplasias cutâneas comuns em cães, podendo ser focais ou multifocais na pele, e/ou envolver o baço, fígado e intestino. Outros tumores, tal como o sertolioma pode ser produzido em animais, para servir como base de investigação em humanos, uma vez que o número de casos tem crescido demasiadamente nos últimos anos em humanos.

A proposta em modelos animais (Subprojeto 25 "Estudo clínico do impacto de combinações terapêuticas no microambiente e nas células tumorais de cães acometidos por câncer", coordenado pela Profa. Maria Angélica Miglino) envolve estudos sobre o impacto de combinações terapêuticas no microambiente e nas células tumorais de cães acometidos por linfomas, sarcomas e neoplasias mamárias, pesquisa sobre o efeito anti-proliferativo e pro-apoptótico no osteossarcoma canino, e a utilização de nanopartículas no tratamento do sarcoma felino e do mastocitoma canino. Por outro lado, visa induzir quimicamente o sertolioma em pacas (*Cuniculus paca*) roedor histricomorfo exclusivo da América Latina, como um novo modelo experimental para o estudo deste tumor em humanos. À parte, considera-se a avaliação dos mecanismos envolvidos na interação entre células-tronco e o osteossarcoma em cães como forma de tratamento desta doença.

Na grande maioria das vezes, o modelo murino é o mais amplamente utilizado nos ensaios pré-clínicos, devido ao seu relativo baixo custo e facilidade de manutenção e manipulação. Esse modelo, contudo, apresenta várias limitações. Do ponto de vista experimental, a realização de algumas técnicas é limitada pelo tamanho do animal, dificultando a coleta seriada de amostras em volume adequado. Do ponto de vista genético, o modelo murino difere do humano em vários aspectos, o que leva à necessidade da validação de determinados resultados em um organismo filogeneticamente mais próximo do homem para a realização de pesquisas pré-clínicas. Este projeto também conta com a colaboração da Profa. Klena Sarges Marruaz da Silva do Centro Nacional de Primatas de Belém (PA), a qual estabelecerá protocolos pré-clínicos de ensaios de toxicidade/farmacocinética de nanomateriais em primatas neotropicais. A vantagem de fazer testes em primatas é a semelhança com o sistema imunológico humano.

O amplo espectro das atividades científicas propostas cria necessidade de armazenamento de materiais biológicos que vão desde os ácidos nucleicos até biópsias dos tumores que serão obtidas no momento das análises. Assim, esta proposta contempla a criação de um biobanco com armazenamento catalogado e sistemático, que será imprescindível para o andamento das atividades de pesquisa, bem como servirá de suporte para outros projetos e grupos de pesquisa parceiros. Esta projeto está descrito no Subprojeto 26 - **Criação de banco para armazenamento de amostras biológicas para fins de pesquisa em ciências da saúde**, sob coordenação do Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas.

Em resumo, temos a intenção de desenvolver neste novo INCT extenso programa de pesquisa, aliando o conhecimento básico sobre o câncer com a translação para a prática clínica. O

entendimento dos processos celulares e moleculares associados com a transformação maligna, a utilização de ferramentas modernas de investigação, a identificação de marcadores tumorais e vias essenciais à tumorigênese, permitirão o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra o câncer.

J.2) SUBPROJETOS, OBJETIVOS E METAS

META 1: Estudos básicos para o entendimento da biologia do câncer e das células-tronco tumorais.

Subprojeto 1

Análise da heterogeneidade genética das células tumorais: identificação e caracterização funcional de biomarcadores para fins terapêuticos em câncer.

Coordenador: Wilson Araújo Silva Júnior

Objetivos

Analisar a heterogeneidade das células tumorais, caracterizando as populações isoladas quanto ao perfil de expressão de RNAs codificadores e não-codificadores, com especial atenção aos microRNAs e os RNAs longos reguladores. A caracterização funcional dessas moléculas contribuirá para a identificação de alvos com potencial terapêutico.

Metas

1. Identificar mRNA, lncRNAs e miRNAs enriquecidos em tecidos tumorais e linhagem de células tumorais;
2. Caracterizar a heterogeneidade genética e epigenética das subpopulações de células tumorais;
3. Realizar estudo funcionais. Os transcritos selecionados como potencial alvo terapêutico serão caracterizados funcionalmente usando ensaios *in vitro* com linhagens de células tumorais com abordagens de siRNA, shRNA e CRISPR/Cas9, seguido da avaliação de processos biológicos como: proliferação celular, apoptose, migração, invasão e reparo de danos no DNA;
4. Desenvolver abordagens terapêuticas. Após a validação funcional dos transcritos selecionados como potenciais alvos, quando se tratar de um lncRNA as abordagens de AntagoNAT (Natural Antisense Transcripts – NATs) ou ATF (Artificial Transcription Factors). No caso do alvo ser um miRNA, a abordagem usando antagomir é a mais indicada no tratamento do câncer. Os três tipos de alvos serão testados em linhagens tumorais e modelo animal. Uma vez comprovada a eficiência do alvo, o passo seguinte será o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados para liberação controlada e seletiva de antagomir, ATF e antagoNATs em modelo animal.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta1/sub1.pdf>

Subprojeto 2

Análise funcional em larga-escala para a identificação de microRNAs com potencial antitumoral e antimetastático no câncer de cabeça e pescoço.

Coordenador: Marco Antonio Zago

Objetivos

Identificar microRNAs ou inibidores de microRNAs com potencial terapêutico antitumoral e antimetastático, para o tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço, e investigar os potenciais mecanismos moleculares envolvidos.

Metas

1. Padronizar os ensaios de transfecção das linhagens a serem utilizadas;
2. Padronizar a marcação com anticorpos específicos a proteínas envolvidas nos processos de EMT e MET;
3. Realizar o screening funcional dos microRNAs, baseado nos ensaios simultâneos de proliferação e viabilidade celular utilizando a linhagem FADU;
4. Realizar o screening funcional baseado nos ensaios para identificar microRNAs moduladores dos processos de EMT e MET;
5. Realizar os screenings secundários para avaliação da atividade de microRNAs selecionados, na capacidade de interferir na migração celular;
6. Realizar o screening funcional dos microRNAs, baseado nos ensaios simultâneos de proliferação e viabilidade celular em linhagens adicionais (UM-SCC-14, UM-SCC-28 e UM-SCC-38);
7. Analisar os dados derivados dos screenings, utilizando ferramentas de bioinformática;
8. Identificar em larga escala os transcritos alvos dos microRNAs selecionados, e as vias de sinalização potencialmente envolvidas nas respostas biológicas funcionais observadas nos screenings; por meio de abordagens utilizando microarrays de oligonucleotídeos.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta1/sub2.pdf>

Subprojeto 3

Identificação e caracterização das células-tronco neoplásicas em câncer de próstata.

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivos

Identificar e quantificar células-tronco em amostras tumorais em diferentes estágios da doença. Nossa hipótese é a de que tumores em estágio avançado possuem uma maior porcentagem de células-tronco. Além disso, células-tronco tumorais estão relacionadas à aquisição de resistência a quimioterápicos. A execução do presente projeto poderá servir ainda como base para novos métodos de diagnóstico, além de fornecer base científica para um melhor diagnóstico e prognóstico da doença.

Metas

1. Analisar a expressão de marcadores de célula-tronco em tumores de diferentes estágios;
2. Correlacionar a proporção de células-tronco com agressividade tumoral e etnicidade do paciente;
3. Isolar e cultivar células-tronco a partir de tumores em diferentes estágios;
4. Realizar a caracterização molecular das células-tronco cancerígenas obtidas de tumores em diferentes estágios por sequenciamento de exoma.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta1/sub3.pdf>

Subprojeto 4

Estudo da expressão do HLA-G e outras moléculas imunorregulatórias em tumores selecionados

Coordenador: Eduardo Antonio Donadi

Objetivos

Realizar a tipificação do gene completo (região promotora, codificadora e 3' não- traduzida) de moléculas de histocompatibilidade clássicas (HLA- A, B e C) e não-clássicas (E, F e G), e análise da expressão de moléculas

imunorreguladoras (HLA-G, PD-1, CTLA-4) em sarcomas, melanoma grau IV ou linfomas, antes e após tratamento quimioterápico associado a hipertermia e imunoterapia.

Metas

1. Realizar a tipificação do gene completo (região promotora, codificadora e 3' não-traduzida) de moléculas de histocompatibilidade clássicas e não-clássicas, em pacientes com sarcomas, melanoma grau IV ou linfomas, usando sequenciamento de nova geração;
2. Com base nos transcritos diferencialmente expressos, descritos no Subprojeto 1 realizar estudos *in silico* e *in vitro* para avaliar a ação diferencial de fatores de transcrição e microRNAs nas regiões controladoras do gene, promotora e 3'NT, respectivamente;
3. Avaliar a expressão gênica diferencial e a expressão de moléculas imunorreguladoras (HLA-G, PD-1, CTLA-4) em linhagens celulares tumorais, submetidas à hipertermia;
Avaliar a expressão de moléculas de histocompatibilidade clássicas (HLA-A, B e C) e não-clássicas (E, F e G) em células-tronco tumorais e em seus nichos tumorais;
4. Avaliar a expressão gênica diferencial e a expressão antigênica de moléculas imunorreguladoras (HLA-G, PD-1, CTLA-4) em biópsias tumorais de pacientes com sarcoma, melanoma grau IV ou linfomas, antes e após tratamento;
5. Avaliar a concentração da molécula HLA-G solúvel (sHLA-G) no plasma de pacientes com sarcoma, melanoma grau IV ou linfomas, antes e após tratamento.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta1/sub4.pdf>

Subprojeto 5

Dinâmica telomérica e instabilidade genômica na célula tumoral da mielodisplasia

Coordenador: Rodrigo Calado

Objetivos

Investigar a influência do comprimento telomérico na instabilidade genômica da célula mieloide neoplásica e avaliar a relação entre o nicho hematopoético e o fenótipo da célula mieloide neoplásica.

Metas

1. Investigar a associação entre comprimento telomérico e instabilidade genômica na célula (tronco-tumoral em neoplasia mieloide);
2. Identificar transcritos/proteínas implicados na interação entre a célula tumoral e o nicho hematopoético em neoplasias mieloides;
3. Investigar a participação funcional de alvos selecionados na célula neoplásica e nicho hematopoético.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta1/sub5.pdf>

Subprojeto 6

Macrófagos Associados a Tumor: isolamento, caracterização e estudo funcional em modelos animais.

Coordenador: Eduardo Magalhães Rego

Objetivo

Estudar os TAM e o microambiente tumoral na leucemia promielocítica aguda (LPA) e no melanoma.

Metas

1. Desenvolver um modelo *in vivo* de melanoma com e sem mutação no gene BRAF para ensaios pré-clínicos;
2. Investigar se há promoção de crescimento ou iniciação tumoral associado ao aumento de TAM induzido por condições clinicamente relevantes e previamente associadas ao aumento de atividade de Tregs;
3. Investigar a participação de TGF-β na possível indução de crescimento tumoral, avaliando também seu papel no possível aumento de TAMs induzido por Tregs.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta1/sub6.pdf>

Subprojeto 7

Estudo do papel de fibroblastos associados ao tumor durante a invasão e colonização metastática de melanoma.

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivos

Investigar o papel de fibroblastos associados ao tumor (TAFs) durante a aquisição de propriedades invasivas e durante a colonização metastática de melanoma humano.

Metas:

1. Comparar o perfil de transcrição gênica de TAFs isolados de melanoma em diferentes estágios de progressão;
2. Avaliar a interação entre TAFs e células de melanoma durante a aquisição de propriedades invasivas *in vitro*;
3. Avaliar a interação entre TAFs e células de melanoma durante a disseminação metastática;
4. Caracterizar as células estromais presentes nos pulmões durante a formação de metástases de melanoma em modelo murino de colonização;
5. Avaliar funcionalmente alvos moleculares identificados em TAFs em modelo de colonização metastática de melanoma.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta1/sub7.pdf>

Subprojeto 8

Investigação das vias de sinalização envolvidas na interação entre células-tronco hematopoéticas e células do nicho da medula óssea nas neoplasias mieloides.

Coordenador: Roberto Passeto Falcão

Objetivos

O objetivo deste projeto é investigar a participação do nicho hematopoético no fenótipo da célula mieloide neoplásica.

Metas

1. Realizar experimentos de co-cultura de linhagens de células hematopoéticas neoplásicas com células estromais de medula óssea normal submetidas a tratamento com inibidores específicos;
2. Isolar células neoplásicas e células estromais submetidas à co-cultura através de sorting e realização de análise proteômica;
3. Realizar estudos funcionais quanto à proliferação celular, apoptose e diferenciação *in vitro* da célula tumoral e estromal submetidas à co-cultura;
4. Realizar experimentos de inibição ou superexpressão do alvo de interesse em linhagens hematopoéticas neoplásicas ou células estromais.

Subprojeto 9

Estudo de Mecanismos Regulatórios Envolvidos no Processo de Geração *in vitro* de Células T Regulatórias Induzidas (iTreg) a partir de Células T Naive.

Coordenador: Marco Antonio Zago

Objetivos

Avaliar funcionalmente o papel específico de diferentes mecanismos de regulação durante o processo de indução e geração *in vitro* de linfócitos T regulatórios, incluindo: a regulação transcrecional mediada pelas diferentes subunidades de NF-kB (RelA, RelB, cRel, NFKB1 e NFKB2); a regulação pós-transcrecional mediada por diferentes microRNAs identificados em nossos estudos anteriores; e o papel da sinalização por adenosina e seus receptores.

Metas

1. Conduzir a avaliação funcional do papel dos microRNAs durante a geração de células T regulatórias induzidas (iTregs);
2. Identificar o papel das diferentes vias de NF-kB na geração *in vitro* de linfócitos Treg e Th17 a partir de linfócitos CD4 T naïve de sangue de cordão umbilical;
3. Identificar mecanismos de geração de células T regulatórias a partir de células T naïve: papel da sinalização da adenosina;
4. Realizar ensaios *in vivo* de linfócitos Treg obtidos por abordagens selecionadas.

Subprojeto 10

Avaliação da matriz extracelular e espécies reativas de oxigênio no microambiente tumoral.

Coordenador: Maria Angélica Miglino

Objetivos

Avaliar a matriz extracelular e espécies reativas de oxigênio no microambiente tumoral em modelo murino de osteosarcomas. Além disso, utilizar uma nova ferramenta para a reconstrução de tecidos acometidos por tumores mediante scaffolds biológicos vascularizados provenientes de placenta descelularizadas.

Metas

1. Avaliar as modificações constitucionais da matriz extracelular ao longo dos diferentes estágios de evolução da doença, assim como após os diferentes tratamentos *in vivo*;
2. Analisar a correlação da composição da matriz com os fenótipos de células isoladas dos tumores, com e sem tratamento;
3. Determinar os níveis intracelulares de ROS, por citometria de fluxo, de células isoladas de tumores em seus diferentes estágios de evolução, com e sem tratamentos;
4. Padronizar a obtenção de um biomaterial biológico a partir da decelularização de placenta, tecido que é comumente descartado após o nascimento;
5. Realizar a recelularização do biomaterial biológico acelular derivado de placenta, com células de saco vitelino e de medula óssea e avaliação de sua diferenciação osteogênica;

6. Avaliar o comportamento *in vivo*, em modelos murinos, da regeneração óssea a partir do biomaterial acelular e células acima descritos.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/fileaug/proposta/meta1/sub10.pdf>

Subprojeto 11

Reconstituição tumoral a partir da reprogramação de células tumorais.

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivo

Testar o protocolo de reprogramação clássico (OCT4, SOX2, KLF4 e MYC) em diferentes linhagens de células tumorais e avaliar: i) a aquisição de pluripotência, ii) a recapitulação da diferenciação, iii) a capacidade de reprogramação epigenética e iv) a possível reversão da tumorigenicidade.

Metas

1. Reprogramar células tumorais por meio de vetores lentivirais e episomais em células tumorais isoladas e/ou diferentes linhagens de células tumorais, disponíveis em nosso banco de células;
2. Caracterizar as células reprogramadas por meio da análise do transcriptoma e metiloma (NGS) das células com a finalidade avaliar as alterações decorrentes do processo de reprogramação;
3. Avaliar a capacidade das células reprogramadas se diferenciarem terminalmente *in vitro*;
4. Avaliar a possível reversão da tumorigenicidade por ensaios *in vivo*.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/fileaug/proposta/meta1/sub11.pdf>

META 2: Desenvolvimento experimental de novas abordagens terapêuticas com foco em imunoterapia e nanomedicina.

Subprojeto 12

Expansão de linfócitos para imunoterapia de doenças neoplásicas

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivos

Este subprojeto tem como objetivo o desenvolvimento de bioprocessos, compatíveis com as normas GMP, para expansão das células imunocompetentes que serão utilizadas nos ensaios pré-clínicos e clínicos.

Metas

1. Isolar e caracterizar as subpopulações de células T e NK humanas;
2. Desenvolver bioprocessos em condições compatíveis com as normas GMP para expansão em larga escala de células T e NK em biorreatores;
3. Caracterizar o imunofenótipo e avaliar funcionalmente as células T expandidas;
4. Caracterizar o imunofenótipo, avaliar a expressão de genes relacionados, avaliar a produção de citocinas e avaliar funcionalmente as células NK expandidas *in vitro* em ensaios de citotoxicidade por citometria de fluxo e ensaios de degranulação de células NK);
5. Desenvolver protocolos de criopreservação das células T e NK humanas expandidas *in vitro* para aplicação clínica em várias infusões;
6. Desenvolver protocolos para o controle de qualidade dos produtos celulares para aplicação clínica.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/fileaug/proposta/meta2/sub1.pdf>

Subprojeto 13

Células dendríticas na imunoterapia do câncer.

Coordenador: José Alexandre Marzagão Barbuto

Objetivos

A proposta deste estudo é avaliar, tanto em modelos experimentais quanto em pacientes portadores de neoplasias, as DCs integrantes dos tecidos neoplásicos ou derivadas de monócitos.

Metas

1. Avaliar as DCs do infiltrado celular em tumores submetidos aos diferentes tratamentos quanto: ao fenótipo de membrana, ao seu padrão de produção de citocinas espontâneo e induzido por diversos estimulantes, inclusive extratos tumorais; e à sua capacidade de estimulação linfocitária, considerando os padrões de resposta dos mesmos (Th1, Th2, Th17, Treg);
2. Avaliar os macrófagos presentes no infiltrado celular dos mesmos tumores (considerando a proximidade ontogênica e funcional destes tipos celulares) quanto aos mesmos parâmetros acima descritos, buscando-se, principalmente, a caracterização dos mesmos quanto aos padrões M1 e M2;
3. Avaliar no sangue dos pacientes, antes e após sua inclusão nos diferentes tratamentos, os seguintes parâmetros: a) frequência de subpopulações de leucócitos (linfócitos T CD4+, CD8+, FoxP3+, NK, B, células dendríticas, monócitos e granulócitos); e b) a capacidade de diferenciação *in vitro* de monócitos (avaliando fenotípica e funcionalmente as células dendríticas deles derivadas);
4. Estudar, *in vitro*, os efeitos dos diferentes tratamentos sobre monócitos e sobre células dendríticas derivadas de monócitos;
5. Analisar a expressão gênica global de mRNAs e microRNAs (microarrays ou NGS) e a expressão proteica;
6. Avaliar a função celular (estimulação preferencial de subpopulações de linfócitos, produção de citocinas, potencial imunorregulador/imunoestimulador).

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta2/sub2.pdf>

Subprojeto 14

Geração de linfócitos T e células NK a partir de células pluripotentes

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivos

Diferenciação de células iPS em células NK e em linfócitos T, a caracterização fenotípica e funcional dessas células *in vitro* e a avaliação da segurança e eficácia terapêutica em modelos pré-clínicos. Após o estabelecimento da diferenciação linfocítica, os linfócitos gerados serão modificados com CAR anti-CD20.

Metas

1. Gerar iPS a partir de biópsia de pele e de células do sangue;
2. Caracterizar a pluripotência das células geradas por expressão gênica, imunocitoquímica, formação de corpos embrioides e formação de teratomas;
3. Estabelecer o protocolo de diferenciação de células iPS em células NK e linfócitos T;
4. Realizar a caracterização morfológica, fenotípica e do perfil de expressão das células diferenciadas;
5. Desenvolver protocolos de criopreservação das células diferenciadas;
6. Avaliar a eficácia *in vitro* e *in vivo*.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta2/sub3.pdf>

Subprojeto 15

Geração de linfócitos T-CAR (*chimeric antigenic receptor*) anti-CD20.

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivos

Este projeto visa a construção de CAR anti CD20 que poderá ser utilizado em terapias contra doenças malignas de células B.

Metas

1. Avaliar a eficiência de transdução com vetores lentivirais de linfócitos T e linfócitos T derivados de células pluripotentes;
2. Realizar o desenho de primers para amplificação;
3. Realizar a amplificação por sobreposição (PCR multistep overlap extension) para montagem do CAR;
4. Gerar linfócitos T expressando CARs anti-CD20;
5. Avaliar a ativação de células T transduzidas com os CARs;
6. Conduzir ensaios de especificidade do CAR.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta2/sub4.pdf>

Subprojeto 16

Estudo da inibição de histonas deacetilases na reprogramação celular por transferência de núcleo ou indução gênica à pluripotência (células iPS).

Coordenador: Flávio Vieira Meirelles

Objetivos

Estudar a inibição de histonas deacetilases na reprogramação celular por transferência de núcleo ou indução gênica à pluripotência (células iPS).

Metas

1. Avaliar o efeito do ácido beta-hidroxibutírico (β -OHB) sobre a taxa de produção de embriões clonados por transferência de núcleo ou células induzidas à pluripotência (iPS);
2. Analisar a expressão de genes envolvidos em processos epigenéticos e no controle do metabolismo celular nos embriões clonados e células induzidas à pluripotência;
3. Investigar as alterações epigenéticas ocorridas nos genes *imprinted* IGF2R e H19 durante o processo de reprogramação nuclear por TNCS e indução à pluripotência;
4. Aumentar a eficiência dos processos de reprogramação nuclear tanto por TNCS como por indução à pluripotência; Produzir linhagens de células-tronco para uso em terapia celular com menor incidência de alterações metabólicas e epigenéticas;
5. Gerar embriões clonados com menor incidência de alterações metabólicas e epigenéticas.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta2/sub5.pdf>

Subprojeto 17

Estudo da função de miRNAs associados à AGO2 no processo de diferenciação em cultivo de células-tronco de bovino.

Coordenador: Flávio Vieira Meirelles

Objetivos

Determinar a função de miRNAs associados à proteína AGO2 presentes em vesículas extracelulares. Inicialmente serão determinados quais miRNAs estão em associação e em segundo lugar quais os alvos, baseados em bioinformática. Em seguida, iremos determinar moduladores epigenéticos e fatores de pluripotência.

Metas

1. Identificar o perfil de miRNAs associados à AGO2 em vesículas secretadas por fibroblastos de camundongos após o cultivo em meios de diferenciação;
2. Determinar a interação miRNA-mRNA alvo utilizando co-imunoprecipitação;
3. Determinar os efeitos do knockdown de miRNAs associados a AGO2 após o tratamento com vesículas secretadas por fibroblastos de fetos de camundongos.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta2/sub6.pdf>

Subprojeto 18

Identificação de auto-anticorpos anti-CD20 para produção de anticorpos monoclonais humanos.

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivo

Detectar anticorpos anti-CD20 em pacientes com doenças autoimunes, isolar clones produtores, sequenciar e produzir de forma recombinante anticorpos anti-CD20 humanos.

Metas

1. Separar grupos de pacientes propensos a produzir autoanticorpos;
2. Detectar anticorpos anti-CD20 em pacientes;
3. Avaliar a afinidade dos anticorpos detectados;
4. Dos pacientes que produzirem anti-CD20 de alta afinidade, isolar e expandir clones de células B *in vitro*;
5. Sequenciar os clones de células B;
6. Sequenciar os genes das imunoglobulinas (anti CD20);
7. Clonar as regiões variáveis e constantes das imunoglobulinas em plasmídeos de expressão;
8. Produzir imunoglobulinas em células 293T.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta2/sub7.pdf>

Subprojeto 19

Sistemas nanoestruturados para liberação controlada de ácidos nucleicos e antitumorais e para hipertermia contra o câncer.

Coordenador: Valtencir Zucolotto

Objetivos

Este projeto tem como objetivo central o desenvolvimento, otimização e análise da eficácia *in vitro* e *in vivo* de sistemas nanoparticulados poliméricos para entrega e liberação controlada de agentes para tratamento do câncer, e para indução de foto e magneto-hipertermia.

Para a área de liberação controlada, serão desenvolvidas nanopartículas poliméricas carreadoras de dois agentes antitumorais, a saber: 1, Entrega de RNAs (miRNAs, piRNAs, PASRs ou (*long non-coding RNAs*) - lncRNAs)), em modelos tumorais, com o propósito de atuarem nas vias de metabolismo celular, incluindo *gene specific therapy*; 2, Entrega de agentes antitumorais, incluindo *α tocopherol acid succinate* (α-TOS) em células derivadas da leucemia monocítica aguda.;

Para a área de hipertermia, serão desenvolvidos dois sistemas para atuarem como agentes promotores de hipertermia contra o câncer: 1, Nanobastões de ouro (nanorods); 2, nanopartículas superparamagnéticas a base de óxido de ferro. Nesses sistemas, a ativação e elevação da temperatura é realizada através da aplicação de luz no infravermelho (foto-hipertermia), e campo magnético alternado (magneto-hipertermia), respectivamente.

Metas

Área de Liberação Controlada:

1. Conduzir o design e fabricação das nanopartículas contendo os agentes terapêuticos;
2. Analisar e otimizar o processo de incorporação dos terapêuticos nas NPs, e da cinética de liberação;
3. Realizar a funcionalização das nanopartículas com receptores/anticorpos específicos para aumento da eficiência do processo de Targeting;
4. Avaliar a toxicidade dos sistemas nanoestruturados em células normais;
5. Estudar a eficácia de liberação e potencial terapêutico utilizando em sistemas *in vivo* e *in vitro*.

Área de Hipertermia contra o Câncer:

1. Sintetizar e caracterizar as nanopartículas superparamagnéticas a base de óxidos de ferro e dos Nanorods de ouro;
2. Realizar a funcionalização das nanopartículas com receptores/anticorpos para aumento da eficiência da entrega em tumores e tecidos-alvos;
3. Estudar a estabilidade e toxicidade dos nanomateriais;
4. Aplicar os AuNRs e Fe₃O₄ como agentes ativos em processos de foto e magneto hipertermia, respectivamente, em sistemas *in vitro* e *in vivo*;
5. Otimizar os parâmetros (potência de laser e intensidade do campo magnético, tempo de exposição, etc) e avaliar a eficácia da hipertermia contra modelos de tumores e culturas celulares, por exemplo, linfócitos e células dendríticas (a serem definidos).

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/fileaug/proposta/meta2/sub8.pdf>

Subprojeto 20

Avaliação do uso de Nanopartículas e da Eletroquimioterapia no Tratamento do Sarcoma de Aplicação Felino.

Coordenador: Maria Angélica Miglino

Objetivos

Estudar a evolução e o efeito terapêutico pré e pós-aplicação da nanopartícula de fosfoetalonamina lipossomal e da eletroquimioterapia em felinos com sarcoma de tecidos moles.

Metas

Utilizando citologia aspirativa da formação, análise de imagens infravermelhas da formação capturadas por meio de câmera termográfica, tomografia computadorizada da formação e quantificação do índice apoptótico e necrótico:

1. Determinar as características clínicas do paciente e de cada tumor;
2. Determinar o estadiamento clínico de cada paciente;
3. Determinar o grau histopatológico dos tumores apresentados.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta2/sub9.pdf>

META 3: Estudos Pré-clínicos e Clínicos

Subprojeto 21

Desenvolvimento modelos murinos humanizados de leucemias e linfomas para avaliação de segurança e eficácia terapêutica de células NK humanas expandidas *in vitro*.

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivos

Avaliar a segurança e eficácia terapêutica da infusão de células NK humanas, expandidas *in vitro* em condições compatíveis com as normas GMP, em modelos murinos humanizados de neoplasias hematológicas (linfoma de células B e leucemia mieloide aguda), respectivamente, visando futuras aplicações clínicas.

Metas

1. Desenvolver e caracterizar modelos murinos humanizados de linfoma de células B em camundongos imunodeficientes NSG (NOD scid gamma);
2. Desenvolver e caracterizar modelos murinos humanizados de leucemia mieloide aguda em camundongos imunodeficientes NSG (NOD scid gamma);
3. Avaliar funcionalmente células NK humanas expandidas *in vitro* em condições compatíveis com as normas GMP, em ensaios *in vitro* de citotoxicidade e degranulação de células NK;
4. Padronizar a quantidade de células, via de administração, número de infusões de células NK a serem usadas;
5. Avaliar a segurança e eficácia terapêutica da infusão de células NK expandidas *in vitro* modelo murino humanizado de leucemia mieloide aguda em camundongos imunodeficientes NSG (NOD scid gamma);
6. Avaliar a segurança e eficácia terapêutica da infusão de células NK expandidas *in vitro* modelo murino humanizado de linfoma de células B em camundongos imunodeficientes NSG (NOD scid gamma);
7. Desenvolver e caracterizar outros modelos murinos humanizados de doenças neoplásicas para avaliação de segurança e eficácia terapêutica de outros tipos de células imunocompetentes a serem desenvolvidas no escopo do projeto.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta3/sub1.pdf>

Subprojeto 22

Avaliação funcional de células NK autólogas e alogênicas contra células de pacientes com leucemias agudas.

Pesquisador Responsável: Belinda Pinto Simões

Objetivos

Avaliar a atividade antitumoral de células NK humanas autólogas e alogênicas em eliminar células leucêmicas de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia linfoide aguda (LLA) *in vitro*, visando a aplicação de células NK humanas autólogas e alogênicas expandidas em condições GMP (Subprojeto “Expansão de células imunocompetentes”) em pacientes com LMA e LLA de alto risco (estudo de fase I/II de viabilidade e segurança).

Metas

1. Isolar e caracterizar as células NK humanas de familiares haploidênticos de pacientes e pacientes com leucemias agudas;
2. Isolar e congelar células leucêmicas de pacientes com LMA e LLA pré-tratamento;
3. Estabelecer o método de expansão *in vitro* de células NK humanas;
4. Avaliar funcionalmente células NK humanas expandidas *in vitro* contra células leucêmicas autólogas e alógénicas em ensaios *in vitro* de citotoxicidade e degranulação de células NK;
5. Estabelecer o método de expansão de células NK humanas em condições GMP;
6. Padronizar a quantidade de células, via de administração, número de infusões de células NK a serem usadas;
7. Desenhar estudo fase 1 de viabilidade de expansão e infusão de células NK autólogas e alógénicas em pacientes com LLA e LMA de alto risco.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta3/sub2.pdf>

Subprojeto 23

Imunoterapia adotiva com linfócitos T do doador preemptiva pós-TMO em LMA de alto risco.

Coordenador: Belinda Simões

Objetivos

Comparar a estratégia preemptiva de infusões de linfócitos T do doador em pacientes com LMA de alto risco pós-TMO com um grupo de pacientes sem intervenção.

Metas

1. Finalizar a redação do projeto clínico e enviar para apreciação do comitê de ética em pesquisa;
2. Incluir e acompanhar pacientes no estudo clínico;
3. Analisar os resultados e realizar a análise estatística.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/filesaug/proposta/meta3/sub3.pdf>

Subprojeto 24

Tratamento de sarcoma canino com quimioterapia e hipertermia seguida por imunoterapia com linfócitos.

Coordenador: Belinda Simões

Objetivos

Avaliar a eficácia terapêutica e mecanismos do tratamento de sarcoma canino com quimioterapia e hipertermia seguida por imunoterapia com linfócitos.

Metas

1. Realizar o tratamento de cães acometidos com sarcoma com quimioterapia neoadjuvante com ou sem hipertermia, seguida por imunoterapia com linfócitos previamente coletados. Após tais procedimentos, os cães serão submetidos ao tratamento cirúrgico convencional;
2. Avaliar a eficácia dessa abordagem terapêutica;
3. Padronizar a infusão de linfócitos previamente coletadas antes da quimioterapia (determinar o número e a composição dos linfócitos infundidos; avaliar se a ativação prévia dos linfócitos NK com IL-2 será

necessária; Avaliar se células autólogas serão capazes de exercer efeito ou se necessitamos de células alógênicas).

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inntc/filesaug/proposta/meta3/sub4.pdf>

Subprojeto 25

Estudo clínico avaliando o impacto de combinações terapêuticas no microambiente e nas células tumorais de cães acometidos por câncer.

Coordenador: Maria Angélica Miglino

Objetivos

Avaliar o impacto de combinações terapêuticas no microambiente e nas células tumorais de animais acometidos por linfomas, sarcomas e neoplasias mamárias.

Metas

1. Avaliar o efeito anti-proliferativo e pro-apoptótico no osteossarcoma canino;
2. Avaliar a utilização de nanopartículas no tratamento do sarcoma felino e do mastocitoma canino;
3. Padronizar um modelo de sertolioma em pacas (Cuniculus paca) induzido quimicamente, como como um novo modelo experimental para o estudo deste tumor em humanos;
4. Avaliar os mecanismos envolvidos na interação entre células-tronco e o osteossarcoma em cães como forma de tratamento desta doença.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inntc/filesaug/proposta/meta3/sub5.pdf>

Subprojeto 26

Criação de banco para armazenamento de amostras biológicas para fins de pesquisa em ciências da saúde

Coordenador: Dimas Tadeu Covas

Objetivos

Criar o biobanco e biorrepositório institucional para o gerenciamento das amostras biológicas (sangue total, ácidos nucleicos, células, tecidos entre outros) para atender as atividades desenvolvidas nesta proposta.

Metas

1. Planejar a criação do biobanco institucional com base na legislação vigente Portaria MS nº 441/2011 e Resolução CNS nº 441/221 por meio da constituição de uma comissão interna para execução das atividades;
2. Adequar a infraestrutura institucional para abrigar o biobanco;
3. Implementar equipamentos e sistema informatizado para o gerenciamento das amostras;
4. Fornecer material biológico adequado para os projetos institucionais e de grupos parceiros.

<http://lgmb.fmrp.usp.br/inntc/filesaug/proposta/meta3/sub6.pdf>

J.3) Metodologia

Um grande conjunto de ferramentas metodológicas, dominadas pelos grupos participantes, serão empregadas nestes estudos, incluindo: metodologias genômicas, proteômicas, citogenéticas, genéticas, epigenéticas, imunológicas, embriológicas, de biologia e cultivo celular e de biologia sistêmica.

Aspectos éticos

Todos os projetos serão encaminhados para apreciação dos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições onde serão realizados.

Facilities

Durante a vigência do antigo INCT-2008 várias *facilities* foram consolidadas e hoje nosso grupo conta com 11 *facilties* para a realização das atividades de pesquisa (Infraestrutura).

Abaixo encontram-se as principais metodologias que serão utilizadas por nosso grupo.

Next Generation Sequencing (NGS): para investigar as alterações genéticas e epigenéticas. As assinaturas epigenômicas serão obtidas por sequenciamento em larga escala ou de nova geração. As células ou tecidos serão submetidos a extração de DNA e RNA pelo kit AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal Kit (QIAGEN). As bibliotecas de RNA-seq serão elaboradas com o kit TrueSeqTM RNA Sample Prep Kit v2 – Set A (Illumina, San Diego, CA, EUA; as bibliotecas de ATAC-seq serão preparadas com o kit Illumina Nextera (Illumina); e as bibliotecas de Metil-seq serão preparadas com o kit SureSelect Methyl-Seq (Agilent Technologies). Todas as bibliotecas serão sequenciadas nos equipamentos disponíveis em nossa Instituição.

Resumidamente, análise de dados gerados será dividida em três partes: 1. controle de qualidade / filtro 2. identificação de regiões estatisticamente significantes de interesse 3. integração com os dados disponíveis publicamente, como o ENCODE, NIH Roadmap e TCGA. Cada passo da análise será realizada utilizando um computador de alta performance com o sistema Linux. Ressaltamos que nosso grupo possui experiência com análise de dados gerados por sequenciamento em larga escala em câncer e está, atualmente, desenvolvendo uma nova ferramenta de bioinformática, nomeada de biOMICS (Biologically Integrating Omics), que tem o objetivo de integrar informações dos projetos: ENCODE, NIH Roadmap e The Cancer Genome Atlas (TCGA), com novos dados de sequenciamento em larga escala.

High Content Screening (HCS): emergiu recentemente como uma ferramenta poderosa no screening funcional de bibliotecas genômicas. Os métodos de HCS se baseiam na automatização dos processos de aquisição de imagens de microscopia de fluorescência de células dispostas em placas (de 96 ou 384 poços), bem como, do processamento e análise computacional das imagens; permitindo a avaliação qualitativa e quantitativa de um grande número de parâmetros morfométricos e condições experimentais.

Recentemente, nosso grupo adquiriu um equipamento de HCS, com a finalidade de estudar o papel dos microRNAs na manutenção do estado pluripotente e na diferenciação de células tronco.

Citometria de Fluxo: Através da técnica de citometria de fluxo podemos avaliar a viabilidade celular, caracterizar populações celulares marcadas com anticorpos específicos. Trata-se de uma técnica utilizada para contar, examinar e classificar células. Permite a análise de vários parâmetros simultaneamente (multiparamétrica).

Cultivo de células: o cultivo será realizado de acordo com as características de cada tipo celular, com meio de cultura específicos. As células serão mantidas em incubadoras Steri-cult 200 (Forma Scientific – Thermoforma) com 85% de umidade relativa, temperatura de 37°C e 5% de CO₂. As linhagens celulares serão criopreservadas em SFB contendo 10 % de DMSO e mantidos em nitrogênio líquido. Alguns métodos analíticos que vamos utilizar para monitorar nossa cultura celular:

Análise de concentração celular e viabilidade. Para a análise de viabilidade e concentração de células será utilizado o método de exclusão o corante trypan blue com hemacitômetro.

Análise de substratos e metabólitos: Glicose, lactato e amônia serão determinados utilizando Biolyser Analyser (Kodak) após centrifugação da amostra a 200g por 5 minutos para retirada de células. A concentração de aminoácidos será analisada pelo sistema AccQ.Tag utilizando coluna de HPLC.

Flow-FISH: uma técnica que combina a hibridização fluorescente *in situ* com a citometria de fluxo e a instabilidade genômica avaliada por SNP-array. Esta é uma técnica de citogenética que será utilizada pelo nosso grupo para quantificar o número de cópias de elementos repetitivos específicos no DNA genômico de populações de células inteiras por meio da combinação de citometria de fluxo com fluorescência em protocolos de coloração de hibridação *in situ*. Flow-FISH é mais comumente utilizado para quantificar o comprimento dos telômeros, que são trechos de DNA repetitivo (repete TTAGGG hexaméricas) nas extremidades distais dos cromossomos nas células brancas do sangue, e um método semi-automático para fazê-lo foi recentemente publicado no comprimento natureza Protocols.

Análise da Expressão Gênica por PCR em Tempo Real.

A expressão dos genes será avaliada pelo método de PCR em tempo real. A análise quantitativa da expressão será realizada pela metodologia TaqMan (Applied Biosystems), cujos primers e sondas serão adquiridos pelo sistema AssayOnDemand. Para a normalização das amostras será utilizada a média geométrica dos Cts dos genes endógenos, GAPDH e b-actina, obtidos pelo sistema PDAR (Applied

Biosystems) cuja eficiência de amplificação é a mesma dos genes alvos, o que possibilitou a análise pela metodologia de $10000/2^{\Delta DC}$, fórmula esta que não necessita de gene calibrador para a análise.

Reprogramação celular com o uso de vetores lentivirais e episomais.

As células iPS serão obtidas com o uso de um sistema plasmidial EBNA1/OriP aperfeiçoado contendo 5 fatores de reprogramação (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc e Lin28) na mesma molécula separados por sequências 2A, denominado pEB-C5 (Addgene). Como controle da reprogramação, as iPSC serão geradas também utilizando um vetor lentiviral. Os vetores utilizados para inserção dos 4FT serão: o vetor lentiviral policistrônico cre-excisable EF1 α -hSTEMCCA-LoxP, 3 vetores que codificam para as proteínas do capsídeo Gag-Pol, Rev e Tat (HDM-Hgpm2, RC-CMV-REV e HDM-TAT) e o vetor para o envelope viral HDM-VSV-G, que codifica para a glicoproteína do vírus da estomatite vesicular. Além disso, será avaliado se somente as mudanças no ambiente da célula podem ser suficientes para que a reprogramação ocorra. Dessa forma, serão utilizadas as mesmas condições de cultura, sem a introdução de material genético. As linhagens de iPS serão estabelecidas de acordo com protocolos descritos na literatura com algumas variações. Colônias com morfologia semelhante às CTE humanas serão isoladas, expandidas e avaliadas quanto suas características pluripotentes e potencial de diferenciação.

Produção de vetores virais

Células 293T são frequentemente utilizadas para a produção de partículas lentivirais. Para a produção viral é importante que a linhagem celular (293T) expresse estavelmente o gene para o grande antígeno T do SV40. Neste método é necessário o uso de um vetor contendo o transgene e dois vetores auxiliares, que possuam a origem de replicação do SV40, para que após a transfeção os plasmídeos dentro das células possam de replicar, o que aumenta a transcrição do transgene e a produção de proteínas virais e por fim mais partículas virais serão secretadas no meio de cultura.

Cultura e diferenciação das células pluripotentes

Linhagens de células pluripotentes mantidas em cultura em estado indiferenciado serão cultivadas em placas de 100mm³ tratadas com gelatina 0,1% e cobertas com células OP9 de estroma de camundongo em meio Minimum Essential Medium Alpha Medium (α -MEM), suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (SFB), monoatilciglicerol 100 μ M (Roche Diagnostics) durante nove dias, trocando metade do meio

das placas de cultura nos dias 4 e 6 sem adicionar citocinas. Após os nove dias, as células serão recolhidas das placas. Para isso, elas serão tratadas com enzima tripsina-EDTA (0,5%) (Mediatech), por 10 minutos a 37°C, recolhidas em tubo cônico e centrifugadas a 1300 rpm por 10 minutos. O sobrenadante será descartado e o pellet de células formado será tratado novamente com enzima tripsina-EDTA (0,25%) por 15 minutos para individualizar as células. Após esse tempo, as células individualizadas serão centrifugadas a 1300 rpm por 10 minutos, ressuspensas em meio Dulbecco's Modified Eagle Medium F12 (DMEM/F12) (Sigma) e contadas em câmara de Neubauer.

O repique de colônias de células-tronco pluripotentes se dará por meio da transferência de fragmentos de colônias para uma nova placa. Será utilizado o repique manual de colônias, utilizando-se uma capela biológica de fluxo laminar horizontal contendo um microscópio invertido. Após a substituição do meio de cultura por meio fresco, e observando-se em microscópio, as colônias serão fragmentadas, com auxílio de uma ponteira estéril em tamanhos menores. Em seguida, o sobrenadante contendo os fragmentos de colônias suspensos será diluído para a densidade desejada e transferido para novas placas. A individualização de células pluripotentes não é desejada, pois favorece a morte ou diferenciação celular.

As colônias de células pluripotentes (hESC e hiPS) serão caracterizadas por citometria de fluxo e por microscopia de fluorescência utilizando-se anticorpos contra os seguintes抗ígenos: SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-80, NANOG, SOX2 e OCT4. Também serão avaliados a atividade de fosfatase alcalina e o cariótipo através de bandeamento G, de acordo com protocolos descritos na literatura.

Diferenciação em corpos embrioides

Para formação de corpos embrioides (CE), as colônias de células pluripotentes (hESC e hiPS) serão digeridas com dispase (0,5 mg/mL) por 10 minutos e os grumos serão cultivados em suspensão em placas de baixa aderência, em meio DMEM 10% SFB. Nesta condição de cultivo, as células pluripotentes tendem a se diferenciar espontaneamente. Essas amostras serão utilizadas para caracterização imunohistoquímica e para a extração de DNA e RNA.

Extração de DNA, RNA e microRNA

Utilizaremos o kit AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal Kit (QIAGEN) para a extração de DNA, RNA e microRNA das amostras, seguindo as instruções do fabricante. O princípio do kit consiste em integrar a tecnologia do isolamento de DNA dupla fita por ligação específica com a tecnologia RNeasy de extração de RNA. As amostras biológicas serão primeiramente lisadas e homogeneizadas em um tampão de isotiocianato de guanidina de alta desnaturação, que inativa DNases e RNases para garantir o isolamento de DNA e RNA íntegros. O lisado será passado pela coluna AllPrep DNA Mini spin, que em combinação com um tampão com alta concentração de sal, permite a ligação eficiente e seletiva de DNA genômico. Em

seguida, a coluna será lavada e será eluído o DNA puro e pronto para o uso. O eluído da lavagem da coluna AllPrep DNA Mini spin será digerido por proteinase K na presença de etanol. Essa digestão otimizada e a subsequente adição de etanol permite a ligação eficiente do RNA total, incluindo microRNA, na coluna RNeasy Mini spin. A digestão com DNase I garante altas concentrações de RNA livre de DNA. Os contaminantes são eficientemente removidos e será eluído RNA de alta qualidade.

Análise da integridade do RNA

A qualidade do RNA extraído será analisada pelo equipamento Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies) da seguinte forma: 1) o RNA extraído será quantificado por espectrofotometria (NanoDrop, Thermo Scientific) e diluído para a concentração de 5ng/ μ L. Após a diluição, a amostra será desnaturada por incubação a 70°C por 2 minutos e imediatamente colocado no gelo. 2) as amostras serão aplicadas no chip *kit Eukaryote RNA Total Pico* (Agilent), seguindo as instruções do fabricante para preparação do chip. 3) Em seguida, o chip será colocado no aparelho Bioanalyzer 2100 para a análise. 4) Após a corrida, serão gerados os valores de RIN (*RNA integrity number*) e o gel correspondente para cada amostra.

Expansão em larga-escala de linfócitos T e células NK.

Células T e NK adequadamente isoladas serão inoculadas na concentração de 1x10⁶ cel/mL em bolsas de cultura permeáveis (VueLife) contendo o meio de cultura previamente aquecido. Uma vez atingido o número adequado de células, as mesmas serão transferidas para as bolsas do Biorreator Wave (aproximadamente 1x10⁸ células para bolsas de 2L e 2x10⁸ células para bolsas de 10L). As culturas serão realizadas em perfusão.

J.4) Indicadores de Acompanhamento do Projeto

Indicador	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Artigos publicados	20	20	30	30	40	40
Teses e dissertações defendidas	10	10	20	20	20	20
Patentes depositadas	-	-	-	1	1	2
Matérias ou reportagens veiculadas na mídia impressa ou eletrônica	12	12	12	12	12	12
Alunos de pós-graduação atendidos	20	20	20	20	20	20
Alunos de graduação atendidos	10	10	10	10	10	10
Alunos do ensino fundamental atendidos	200	300	400	500	500	500
Modelos animais desenvolvidos	0	0	1	0	0	1
Vetores produzidos	0	2	1	1	1	1
Subprojetos concluídos	-	-	1	1	2	22
Exposições ou apresentações realizadas	1	2	2	2	2	2
Número de acessos às páginas do INCTC	500	500	1.000	1.000	2.000	2.000
Reuniões científicas realizadas	2	2	2	2	2	2
Workshops realizados	1	2	2	2	2	2

K) Detalhamento do Programa de Formação de Pessoal Qualificado

Essa proposta visa, em especial, a ampliação das atividades educacionais relacionadas ao ensino básico; a formação de pós-graduandos com capacidade de interagir com pesquisadores envolvidos nos vários laboratórios do Instituto e proporcionar o intercâmbio com os colaboradores internacionais.

Pretende-se, desta forma, consolidar o programa de educação científica, com indivíduos capazes de realizar a difusão do saber a partir da produção de materiais ou produtos.

Para tanto serão constituídos espaços de divulgação científica das instituições parceiras ou da comunidade, coordenados pelo Centro de Educação do Hemocentro e, em especial, as atividades voltadas ao ensino básico, gerenciadas pela Casa da Ciência, com a participação de pós-graduandos e pesquisadores, professores e alunos do ensino básico. Visando formação científica de professores de ciência e biologia, com interesse específico nas áreas Instituto, propõe-se fortalecer a interação com escolas de nível fundamental e médio, utilizando materiais e experiência da Casa da Ciência.

Além do material produzido desde 2001, no decorrer do INCTC/CNPq e do CTC/FAPESP, também será utilizado o acervo completo do Laboratório de Ensino de Ciências da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP com mais de 30 anos de experiência nesta área. Esses materiais estão catalogados e disponíveis para consulta no PIPOC (Ponto de Informação, Pesquisa e Organização em Ciências) da Casa da Ciência.

O laboratório de Pesquisa e Ensino, com área total de 34m², disponível para pós-graduandos, professores e alunos do ensino básico está equipado com infraestrutura de pesquisa em biologia molecular e celular.

As atividades educacionais atuais do INCTC/CNPq e do CTC/FAPESP serão mantidas e ampliadas, dentro desta proposta. O Jornal das Ciências será editado bimestralmente, incorporando as experiências e competências dos vários grupos participantes do INCTC e, além da tiragem de 2.500 exemplares, serão disponibilizados no portal da Casa da Ciência (<http://ead.hemocentro.fmrp.usp.br/joomla/>).

Para a formação de pós-graduandos, o Instituto conta com dois programas de pós-graduação da Universidade de São Paulo, aprovados pela Capes em 2012, com corpo docente formado por Pesquisadores Principais desta proposta. O Programa de Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular, mestrado e doutorado acadêmico, busca formar pessoal de alto nível para atuar tanto no campo acadêmico como no setor privado e governamental. As disciplinas são voltadas para o desenvolvimento de habilidades em oncologia clínica nas áreas de terapia celular e células-tronco e desenvolvimento do espírito crítico envolvendo redação científica, treino argumentativo e técnicas de comunicação. Atualmente 25 alunos estão matriculados, sendo 16 no mestrado e nove no doutorado.

O Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia busca a especialização de profissional capaz de participar do desenvolvimento e promoção da saúde no Brasil, aprimorando seus conhecimentos técnicos e científicos. As disciplinas básicas e aplicadas são de caráter multidisciplinar com objetivo de formar profissionais com visão integrada das aplicações da hemoterapia e biotecnologia. Atualmente, 41 alunos estão matriculados, sendo 36 na área de hemoterapia e cinco na área de biotecnologia. Esses alunos atuam profissionalmente, nos estados do Amapá, Rondônia, Ceará, Piauí, Bahia, Tocantins, São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina e Distrito Federal.

Para os alunos da graduação, serão mantidos os cursos de verão já tradicionais: Genoma, Proteoma e o Universo Celular e o de Bioinformática. Os cursos conduzem os alunos a laboratórios de pesquisa, onde têm acesso a diferentes abordagens tecnológicas e proporciona a integração entre alunos de graduação e pós-graduação, pesquisadores nacionais e internacionais, permitindo, desta forma, o intercâmbio com colaboradores internacionais. Em 2014, 100 alunos participaram do curso de Bioinformática, sendo 12 estrangeiros, além de dois pesquisadores norte-americanos e um canadense.

Também serão mantidos e oferecidos anualmente os cursos de Medicina Transfusional, Hemoterapia Aplicada e o Curso de Atualização em Hemoterapia, voltados a médicos hemoterapeutas ou a profissionais que trabalham diretamente com hemoterapia, farmacêuticos, biomédicos, biólogos, enfermeiros e assistentes sociais, bem como a alunos de graduação e pós-graduação.

Com intuito de fortalecer as ações de disseminação de conhecimentos, serão oferecidos cursos e minicursos em Escrita Científica, coordenados pelo Prof. Zucolotto, desenvolvidos especialmente para qualificar cientistas, pesquisadores e alunos de pós-graduação para o processamento e produção de artigos científicos de alto impacto. Esses cursos serão realizados no formato EAD, com vídeoaulas disponíveis no endereço: escritacientifica.com. Serão realizados também workshops e oficinas presenciais sobre o tema.

Pretende-se com o curso de jornalismo científico reforçar as técnicas de produção de reportagens, conhecimento da história da ciência e informações básicas sobre ciência com objetivo de formar novos profissionais para divulgação da ciência. O público-alvo serão estudantes em graduação e de pós-graduação de várias áreas que tenham interesse em se transformar em divulgadores da ciência e jornalistas.

A experiência dos Pesquisadores Principais na Formação de Pessoal Qualificado está demonstrada nos Anexos II e III.

L) Detalhamento das Ações de Transferência de Conhecimento para a Sociedade

O Instituto busca estabelecer uma sólida formação de recursos humanos, uma rede entre os pesquisadores e promover a divulgação científica com a popularização do conhecimento produzido. Assim, o portal do Instituto será atualizado e manterá disponível o banco de dados com informações científicas, além de boletins informativos, entrevistas, cursos EAD e outros materiais educacionais produzidos (<http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/>).

Os programas educacionais coordenados pela Casa da Ciência visam incentivar jovens pesquisadores a participar de projetos ou iniciativas de difusão do conhecimento que incluem estudantes do ensino básico.

O Plano de divulgação e popularização de ciência envolve a participação em eventos internacionais, nacionais como a Semana Nacional de Ciência e Tecnologia, Semana Nacional de Museus entre outras, e regionais como Feiras de Ciências, Feira do Livro de Ribeirão Preto,

exposições itinerantes com a apresentação do Celularium e exposições permanentes e murais no MuLEC (Museu e Laboratório de Ensino de Ciências) e na Casa da Ciência.

A Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI (2012-2015) destaca a relevância da apropriação social do conhecimento na formação permanente para a cidadania e no aumento da qualificação científico-tecnológica da sociedade. Esta proposta pretende analisar a relação entre o conhecimento produzido na universidade e a aprendizagem não formal por meio de instrumentos para mensurar e identificar a repercussão social, utilizando como ferramenta principal o portal educacional da Casa da Ciência com aplicação de questionários e enquetes. Anualmente serão realizados workshops com a finalidade de avaliar as atividades de difusão do saber, possibilitando a pós-graduandos, bolsistas e pesquisadores a oportunidade de produção de material didático inovador.

Uma das metas dessa proposta é intensificar a presença dos pesquisadores nos meios de comunicação, por meio de programas de TV, rádio, redes sociais, TV Hemocentro e rádio USP.

No mundo atual, demonstrar é tão importante quanto fazer. Mas no caso da pesquisa, em que pese o esforço de alguns, a comunicação se restringe aos iguais. Mudar esse paradigma é o esforço dos integrantes do INCTC. Segundo Roald Hoffmann, prêmio Nobel de Química de 1981, os cientistas têm a responsabilidade de ensinar ciência às pessoas, informar o público em geral, pois o conhecimento científico auxilia na compreensão das decisões, corroborando para uma sociedade democrática.

Como uma ferramenta relacionada à difusão de conhecimento, prevemos para esse INCTC, a implantação de uma ESCOLA DE FORMAÇÃO DE CIENTISTAS. A iniciativa tem por objetivo aprimorar/consolidar as habilidades necessárias à vida científica de pesquisadores e professores brasileiros em pesquisa básica e/ou aplicada. Inicialmente a Escola será oferecida aos grupos integrantes do INCTC, mas esperamos em breve promover ações para que a escola seja levada a vários centros de pesquisa e formação de RH no país. Espera-se que os pesquisadores possam otimizar suas potencialidades em pesquisa, no tocante à produção de 1) Projetos de pesquisa nacionais e internacionais e captação de recursos 2) Artigos científicos internacionais de alto impacto 3) Proteção do conhecimento, escrita de patentes e transferência de tecnologia.

O curso é formatado para contemplar todas as áreas do conhecimento. As áreas de exatas/engenharias e de biológicas/biomédicas são as mais rapidamente beneficiadas.

Pretende-se, com esta proposta, que a rede de informações entre os pesquisadores propicie a divulgação científica do INC&T e a discussão do que é interessante divulgar, quando e como; ampliar o número de vagas dos programas de formação de recursos humanos (RH) para difundir o conhecimento; oferecer cursos de extensão lato sensu destinados aos professores de ciências e biologia da escola de ensino fundamental e médio, pós-graduandos e jornalistas; ampliar as oportunidades de iniciação científica para alunos do ensino básico; e contribuir com as autoridades educacionais na implementação de políticas públicas voltadas para a promoção da educação científica da população como fator de desenvolvimento social e econômico.

O projeto de difusão do conhecimento e educação em ciência será desenvolvido durante todo o período de execução desta proposta, conforme estabelecido no cronograma a seguir:

Meta	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano
Atualizar o site do INCTC e da Casa da Ciência.						
Organizar um portal, alimentado pelos pesquisadores, para difusão do saber produzido de forma interdisciplinar.						
Producir material de difusão: Kits de ciência, cartazes informativos, artigos para jornais e revistas magazines, entrevistas.						
Realizar exposições científicas interativas, feiras e eventos.						
Ampliar número de vagas oferecidas nos Programas de Pós-Graduação acadêmico e profissional.						
Implantar a Escola de Formação de Cientistas.						
Oferecer cursos de verão.						
Oferecer cursos de extensão para professores de ciências e biologia, pós-graduandos e jornalistas.						
Identificar jovens com talento para desenvolver iniciação científica.						
Preparar workshop com a finalidade de avaliar as atividades de difusão do saber.						

M) Detalhamento das Ações para Transferência de conhecimento para o Setor Empresarial ou para a formação de Políticas Públicas

O Instituto, desde sua criação em 2008, desenvolve um conjunto de trabalhos que visa à geração de conhecimento científico sólido bem como conhecimento de interesse da sociedade para aplicação nos setores públicos e empresarial. Por se tratar de instituto da área médica, estas ações são mais lentas do que outros setores, já que implicam em vários testes, previamente regulamentados, iniciando nos ensaios pré-clínicos e concluindo nos testes clínicos antes que uma tecnologia possa ser transferida para a sociedade. Sendo assim, para que uma nova terapia ou um novo produto seja aplicável são necessários no mínimo 10 anos de trabalho.

Resumidamente, ao longo dos últimos 5 anos, o Instituto obteve sucesso em desenvolver tratamentos, em fase de estudos clínicos, baseado em terapia celular em doenças imunomedidas usando células-tronco mesenquimais autólogas e heterólogas, desenvolveu novos protocolos de tratamento de leucemia promielocítica aguda que já são aplicados em toda a América Latina, obteve sucesso em clonar e expressar os fatores de coagulação humanos XIII e IX ambos com atividade já comprovada em modelos celulares e animais, desenvolveu mecanismos de reprogramação nuclear e produziu várias linhagens de células iPS humanas e animais para uso em testes de medicamentos ou testes pré-clínicos, entre outros. No conjunto, estas atividades mostram o comprometimento da equipe não só com o desenvolvimento de ciência básica mas a aplicação dos conhecimentos desenvolvidos no Instituto.

Mais que isto, foi desenvolvida toda uma estratégia de inovação, sumarizada na Figura 4 que tem início com a criação da cultura na equipe de pesquisadores e alunos, mediada por definições e alinhamento de prioridades em reuniões semestrais, cursos de mestrado profissional, disciplinas específicas sobre empreendedorismo e proteção intelectual, com vistas a reconhecer e proteger os conhecimentos tecnológicos com potencial. Finalmente, foi possível criar um sistema de gestão de inovação, com apoio da Agência USP de Inovação que é parte do nosso conselho de inovação. A respeito dos processos de inovação, os produtos gerados pelo Instituto ao longo dos anos estiveram muito ligados aos processo de ruptura e de realidade incremental, processos que demandam mais tempo e que portanto, devem ser desenvolvidos por institutos de pesquisa. Nós entendemos, que a Instituição de pesquisa e inovação financiada com recursos públicos deve visar prioritariamente os processos de ruptura e realidade incremental, e à medida do interesse do

Sistema de Saúde, trabalhar na questão da adequação regulatória ou propor modificações nos protocolos de tratamento.



Figura 4. Estratégia para Inovação e Transferência de Tecnologia.

Nesta proposta, as ações de transferência conhecimento seguem como eixo principal a transferência de tecnologias para o setor público (tendo em vista a característica do grupo mas também empresarial, visando à promoção de atividades de extensão tecnológica para a inclusão produtiva e social. A Agência de Inovação da USP participará das ações voltadas prioritariamente para a difusão de atividades de extensão tecnológica, com ênfase na identificação e apoio ao desenvolvimento das iniciativas de inovação.

Também fazem parte das prioridades, nessa área, o fortalecimento de mecanismos de gestão, cooperação, infraestrutura e serviços tecnológicos.

Pretende-se, assim: 1) contribuir com as autoridades educacionais na implementação de políticas públicas voltadas para a promoção da educação científica da população como fator de desenvolvimento social e econômico; 2) formar recursos humanos capacitados; 3) proporcionar a articulação entre a universidade, centros de pesquisa e empresas; 4) estimular o desenvolvimento de inovação tecnológica; 5) produzir medicamento, fármacos, hemoderivados, kits diagnósticos e equipamentos e 6) promover geração do conhecimento e desenvolvimento de produtos, processos e serviços.

A Agência USP de Inovação será responsável pela transferência de tecnologia advinda das pesquisas desenvolvidas no INCTC. Suas principais atividades são: proteção da propriedade Intelectual, apoio aos pesquisadores no estabelecimento de parcerias/convênios com o setor empresarial, fomento ao empreendedorismo, transferência das tecnologias geradas no âmbito da USP e relacionamento institucional com os parques tecnológicos e incubadoras ligados à USP.

A área de proteção à propriedade intelectual atua nas etapas de: orientação, recebimento de demanda, redação, depósito/registo, acompanhamento e defesa junto aos órgãos competentes. Especificamente no caso de patentes, conta atualmente com o auxílio de escritório terceirizado, contratado por licitação pública, para busca prévia e redação das patentes nacionais, sendo o depósito, acompanhamento e a gestão junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial, realizados pela equipe interna.

A área de Transferência de Tecnologia está estruturada de modo a realizar uma ação proativa para os licenciamentos. Para tanto, foi criado o Comitê de Análise Técnica e Comercial (CATC), com o objetivo de avaliar o potencial mercadológico dos inventos. O Comitê analisa as tecnologias recebidas a fim de classificá-las. Cada classificação corresponde a um tipo de prioridade de tratamento/esforço de trabalho da equipe direcionado àquela tecnologia. São considerados na análise: a caracterização, aplicações, tecnologias similares, estágio de desenvolvimento para acesso ao mercado, estudo de mercado, nível de inovação, clareza sobre as vantagens da tecnologia e empresas potenciais interessadas. De acordo com a classificação feita para cada tecnologia, serão definidas as melhores ações para busca de parceiros e/ou licenciantes.

Em resumo, pretendemos desenvolver no novo INCT um extenso programa de pesquisas que pode ser, em amplo senso, denominado de “Medicina Translacional no Câncer”. Esta proposta comprehende estudos básicos, aplicados e clínicos inovadores destinados a entender, diagnosticar com precisão, identificar fatores prognósticos e desenvolver tratamentos mais efetivos para alguns tipos de neoplasias, utilizando a terapia celular, a hipertermia e a fototerapia associadas à nanomedicina.

Especificamente na área de Nanomedicina, contemplada nesse projeto, há um grande potencial para aplicação imediata de novos nanomateriais e metodologias em diagnóstico e terapias contra o câncer, destacando-se o grupo de Nanomedicina e Nanotoxicologia, GNano/IFSC/USP que se incorporou ao Instituto nesta nova versão e tem desenvolvido e

patenteado diversos produtos e processos relacionados à aplicação de nanomateriais na medicina nos últimos anos (www.nanomed.ind.br).

N) Potencial de Geração de Patentes

Processos e Patentes depositados/obtidos pelo grupo proponente

Processo	Título	Ano do depósito	Pesquisador Principal
P.I. 11053178	Produção estável e em larga escala de FVIII humano em linhagem celular humana-Sk-Hep1	2012	Covas, D.T. ; CARBOLANTE, E M S R ; Picanço-Castro, Virgínia
EP 2 180 009	Factor VIII Human Blood Coagulation Recombinant Protein	2010	Covas, D.T. ; Fontes, Aparecida Maria
PI11048751	Processo de Isolamento de Pericitos	2011	Covas, Dimas T. ; da Silva Meirelles L ; da Silva Meirelles L
BR2009/000240	Human blood coagulation factor IX recombinant protein, use of a factor IX recombinant protein, use of a composition, method of obtaining human blood coagulation factor IX recombinant protein and use of the factor IX recombinant protein	2009	COVAS, Dimas Tadeu ; Fontes, Aparecida Maria
018110038009	Processo de obtenção e cultivo de células epiteliais da mucosa oral humana	2011	MIGLINO, M. A. ; RUSSO, F. B. ; Graciela C. Pignatari ; Isabella Fernandes ; Beltrão-Braga P.C.B.
BR 10 2013 024319-1	Microdispositivos detectores do vírus da dengue; processo de produção de microdispositivos detectores do vírus da dengue; kit contendo o mesmo e método de identificação da dengue	2013	Guimarães, F. G.; ZUCOLOTTO, V.; Figueiredo, A.; Vieira, N.C.S.; Arakaki, H. ; Lovato, R.L.; Aoki, S. M.; Peitl Junior, P.
BR 10 2013 006812-8	Processo de detecção de anticorpos anti-vírus da febre aftosa utilizando medidas elétricas e kit de detecção baseado nesse método	2013	Figueiredo, B.; Mascarenhas, Y.M.; Mascarenhas, P. R.; Frigieri, G.; Mangerona, N.J.; Vieira, N.C.S.; Santos, F. A.; ZUCOLOTTO, V.

Processo	Título	Ano do depósito	Pesquisador Principal
BR 10 2012 009598 0	Nanocomplexos para reconhecimento de células tumorais e produto de diagnóstico ou terapêutico derivado deste para aplicação em nanomedicina	2012	Marangoni, V.S.; Paíno, I.M.M.; Zucolotto, V
P.I. 1.101.028-2	Processo de síntese e incorporação de nanopartículas de prata em matrizes poliméricas hidrofílicas e uso de nanopartículas de prata. Pedido de Patente	2012	Berni Neto, E.; Zucolotto, V.
018130020870	Bioanodo para biocélulas a combustível etanol/o2 e processo para preparar o mesmo..	2012	Forti, J. C.; Aquino Neto, S.; Zucolotto, V. ; Ciancaglini, P.; Andrade, A. R
PI BR 2012 006538 0	Filmes LBLs contendo PPV ancorado ao Híbrido Silano-Pt utilizados na determinação simultânea de dopamina e ácido ascórbico.	2012	Santos, V.; Wohrnath, K.; Pessoa, C. A.; Garcia, J. R.; Santos, M.; Zucolotto, V.
PI 1.104.815-8	Biosensor tendo eletrodos interdigitados para aplicação em nanomedicina na detecção e diagnóstico	2012	Perinotto, A. C.; Santos, F.R.; Colhone, M. C.; Ferraz, D. B.; Daghistanli K.R.P.; Stabeli R. G.; Ciancaglini, P.; Oliveira Jr, O. N.; Zucolotto, V.
P.I. 1.102.880-7	Biosensor, seu uso e métodos para detecção de íons cálcio	2011	Fernandes, E. G.; Garcia, A. F.; Vieira, N. C. S.; Guimarães, F.E.G; Araújo, A. P. U.; ZUCOLOTTO, V
P.I. 1.101.437-7	Biosensor para detecção de hormônios tireoidianos e aplicações em nanomedicina	2011	Zucolotto, V. ; Polikarpov, I.; Bendo, L.; Figueira, A. C. M
P.I. 1.101.127-0	Filme nanoestruturado contendo polissacarídeo de origem algal imobilizado em conjunto com polieletrólito	2011	Nordi, C. F.; Zucolotto, V
P.I. 018130018374	Processo de preparo de nanopartículas metálicas de ouro por uma rota de um só passo e nanopartículas de ouro estabilizadas para aplicação em nanomedicina.	2011	Casanova, M.; Crespilho, F.; Machado, S.S.; Zucolotto V
P.I.: 0.802.649-1	Processo de obtenção de um produto à base de nanopartículas metálicas e polímeros para tecidos autolimpantes e auto esterilizantes e produtos resultantes	2009	Crespilho, F. N.; Pavinatto, F. J.; Róz, A.; Zucolotto, V. ; Barioto, V. L.; Gasparotto, L. H. S.; Avansi Jr., W.; Oliveira Jr, O. N
P.I.: 0.802.290-9	PRODUTO A BASE DE QUITOSANA E PROCESSO DE IMPREGNAÇÃO DO MESMO EM TÊXTEIS	2008	Da Róz, A.L.; Pereiro, L.V.; Pavinatto, F.J.; Crespilho, F.N.; Zucolotto, V. ; Carvalho, A.J.F.; Oliveira Jr., O.N.
P.I.: 0.705.295-2	Membranas eletroativas nanoestruturadas (mens), processo de preparo das mesmas e dispositivos contendo as mesmas.	2007	Crespilho, F. N.; Zucolotto V. ; Oliveira Jr., N.; Brett C.M.A.

O) Contribuições Científicas e Análise Comparativa entre a Situação Atual e a Pretendida

Considerando-se a recente mudança nos paradigmas da oncogênese, que reforçam a importância da diversidade de subtipos de células malignas e dos elementos celulares e acelulares do microambiente tumoral para a iniciação e progressão da neoplasia, os estudos elencados nesta proposta contribuirão para a caracterização genômica, proteômica e funcional destes protagonistas e, principalmente, explorarão novas formas de terapia contra o câncer usando modelos pré-clínicos e ensaios clínicos. Estes estudos são originais, baseados na experiência adquirida pelo grupo em terapia celular ao longo dos últimos 12 anos e possíveis graças à infraestrutura para manipulação *ex vivo* e reinfusão de subpopulações celulares em humanos existente no Hemocentro de Ribeirão Preto. Espera-se um grande avanço no entendimento sobre as condições intrínsecas e extrínsecas à célula-tronco neoplásica associadas ao surgimento e progressão da doença, bem como o desenvolvimento de terapias inovadoras que resultem na cura ou na desaceleração de neoplasias hematopoéticas, melanomas e sarcomas.

Sob o ponto de vista educacional, a proposta trará a oportunidade para aproximadamente 200 estudantes do ensino básico e médio de escolas públicas de assistirem às aulas teóricas e práticas na Casa da Ciência e nos laboratórios dos pesquisadores do INCTC e nas salas de aulas do Hemocentro, bem como participarem de atividades lúdicas visando o desenvolvimento do raciocínio lógico e do espírito crítico essenciais à ciência. Assim, a exemplo do que já ocorreu no projeto CEPID/CTC pretendemos reforçar conhecimentos básicos em ciências da vida, estimular o apreço por esta área do conhecimento, e identificar e dar condições de desenvolvimento a jovens talentosos em fases iniciais da sua formação. Além desses, diversos alunos de pós-graduação acadêmica e profissional e, ainda, pesquisadores de pós-doutorado participarão do projeto, desenvolvendo parte de seus projetos no tema proposto.

Acerca do potencial de transferência de tecnologia, metodologias de vanguarda, ainda pouco disponíveis no país, serão utilizadas como ferramentas para os diversos estudos propostos, no sentido de identificar padrões moleculares, perfis de marcadores funcionais com potencial uso no diagnóstico e em propostas de novas abordagens terapêuticas, destacando o uso de nanopartículas e imunoterapia de precisão. Deste desenvolvimento é previsto desenvolvimento de patentes, softwares de análise e de gestão, bem como políticas públicas na área de saúde para a população.

P) Orçamento Justificado

Geral

Descrição do item	Valor Total (R\$)
Material de Consumo	3.100.000,00
Material Permanente	2.134.756,67
Passagens	300.000,00
Bolsas	3.353.846,40
Diárias	400.000,00
Serviços de Terceiros e Despesas com importação	700.000,00
Total	9.988.603,07

Material de Consumo

Item	Valor (R\$)
Anticorpos diversos	1.000.000,00
Material de escritório	50.000,00
Material para coleta	50.000,00
Plásticos	300.000,00
Kits	700.000,00
Reagentes diversos para laboratório	1.000.000,00
Solventes	50.000,00
Vidrarias diversas para laboratório	50.000,00
Total	3.200.000,00

Material Permanente

Item	Material Permanente	Quat.	Valor (R\$, EUR, US\$, CHF)	Valor (R\$)
1	Sistema Confocal C2 em microscópio invertido Ti-E composto de :Componentes Confocal C2	1	249.637,00	564.179,62
2	Incubadora com agitação orbital	1	31.944,00	79.860,00
3	Citômetro BD Canto	1	195.945,00	442.835,70
4	Refrigerador	1	5.532,00	12.502,32
5	Freezer - 30°C	2	8.719,00	19.704,94
6	Ultra Freezer	2	22.719,00	102.689,88
7	Digitalizador de imagem	1	29.810,31	65.582,68
8	C1 Single-Cell Auto Prep System	1	214.068,00	483.793,68
9	DISPENSADOR REAGENTE MULTIDROP COMBI	1	13.710,00	40.855,80
10	Nucleofector	1	15.100,01	34.126,02
11	Pipeta multicanal com volume variável de 30-300uL e 8 posições, modelo Eppendorf Research Plus.	1	1.814,00	4.099,64
12	Pacote de pipetas com volume variável, modelo Eppendorf Research Plus,(2-20uL, 20-200uL e 100-1000uL)	2	773,00	3.493,96
13	Pipeta eletrônica multicanal com volume variável de 15-300ul, 8 canais, marca Eppendorf, modelo Xplorer, com adaptador de carga.	1	1.814,00	4.099,64
14	Orca Bioreactor	1	52.581,00	118.833,06
15	Nano ZS90 for the measurement of size, molecular weight,	1	41.600,00	94.016,00
16	Micrótomo	1	13.201,76	39.341,24
17	Carrinho ReadyKart 3 andares para transporte de bags	1	10.948,00	24.742,48
				Total: 2.134.756,67

1) Microscópio Confocal: Os subprojetos em Nanomedicina, coordenados pelo prof. Valtencir Zucolotto, têm como objetivo o desenvolvimento de nanomateriais para aplicação em diagnóstico e terapia (entrega controlada e hipertermia). Em ambos os casos, nanopartículas e outros nanomateriais serão projetados e funcionalizados para que interaja especificamente com células e tecidos alvo. Para que as terapias possam ser aplicadas, pressupõe-se que as nanopartículas sejam

internalizadas nas células tumorais ou modelos avaliados. Dessa maneira, o Microscópio Confocal Nikon, conforme solicitado, é ferramenta imprescindível para monitorar, quantificar e otimizar o processo de internalização dos nanomateriais nas células. Este equipamento atenderá os subprojetos 1, 13, 20, 24 e 25.

2) Incubadora com agitação orbital: este equipamento será utilizado na expansão em escalas intermediárias dos linfócitos e células não aderentes destinadas à terapia. Este equipamento atenderá as necessidades do subprojeto 12.

3) Citômetro de fluxo: O equipamento Citômetro BD FacsCanto II está equipado com três lasers (azul, vermelho e violeta) o que possibilita a análise de até oito cores ao mesmo tempo, além dos parâmetros de tamanho e complexidade. Considerando que as subpopulações de células hematopoéticas que serão alvo de análise em projeto pré-clínicos (células murinas) e clínicos (células de doadores e receptores de imunoterapia) serão identificadas por combinações contendo entre 6 e 8 marcadores, este equipamento torna-se essencial. Além disto, o equipamento tem alta velocidade de aquisição o que é essencial para a análise de um grande número de amostras em um mesmo dia, como o previsto nos protocolos clínicos propostos neste projeto. Deve-se salientar que o citômetro sorter existente no serviço está equipado com dois lasers, sendo um de cor amarela (que usada para a análise da subpopulação de células tronco, dita side population, mas inútil para as análises aqui propostas) e sendo um sorter, é um equipamento lento para análises, e portanto incapaz de analisar o número diário de amostras requerido nos estudos desta proposta. Este equipamento atenderá as necessidades dos subprojetos 5, 6, 8, 22, 23 e 24.

4; 5 e 6) Refrigerador; Freezer – 30°C e Ultra Freezer: As geladeiras e freezers solicitados são necessários para o armazenamento seguro e em condições controladas/registradas de reagentes para cultura celular. Esse controle faz parte das normas de boas prática de manufatura, obrigatórias para a produção de material para uso em seres humanos. Este equipamento atenderá as necessidades do subprojeto 26.

7) Digitalizador de imagem: Consiste de um sistema sensível e robusto para registro de imagens de quimiluminescência com alta resolução digital para ensaios com proteínas e DNA em géis e membranas, permite imagens simultâneas de uma amostra quimioluminescente e um marcador

de peso molecular colorido. É um instrumento ideal para laboratórios multiusuários em centro de pesquisa como o INCTC. Este equipamento atenderá os subprojetos 1 e 2.

8) C1 Single-Cell Auto Prep System: é uma plataforma com abordagem inovativa, baseada na tecnologia microfluidos que permite o isolamento rápido e confiável de células únicas para análise genômica. A aquisição deste sistema será fundamental o apoio das principais questões relativas ao estudo da heterogeneidade estrutural e funcional das subpopulações das células tumorais, com ênfase nas células tronco tumorais. Possibilitando desta forma, identificar marcadores genéticos para terapêutico. Este equipamento atenderá as necessidades dos subprojetos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 14 e 26.

9) Dispensadora de Reagentes Multidrop Combi (Thermo Scientific): Os métodos de HCS (*High Content Screening*) se baseiam na aquisição e análise computacional automatizada de imagens de microscopia de fluorescência, de células dispostas em placas (de 96 ou 384 poços), permitindo a avaliação quantitativa de um grande conjunto de medidas morfométricas e funcional, em um grande número de condições experimentais, de forma paralela. O subprojeto intitulado “Análise Funcional em Larga-Escala para a Identificação de microRNAs com Potencial Antitumoral e Antimetastático no Câncer de Cabeça e Pescoço”, se utilizará desta abordagem para avaliar funcionalmente: 2048 moléculas sintéticas de RNA miméticas de microRNAs humanos (Human miRIDIANT miRNA Mimic Library, GE Dharmacon CS-001030), e outras 2052 moléculas sintéticas de RNA inibidores de microRNAs humanos (Human miRIDIANT miRNA Inhibitor Library, GE Dharmacon IH-001030), cada uma disposta em 26 placas de 96 poços. Para a realização destes ensaios celulares, de forma reproduutiva (condição crucial para a quantificação confiável dos parâmetros avaliados), estas moléculas serão transfetadas em paralelo, em células dispostas em placas. Para isso, torna-se necessária a utilização de um equipamento para a dispensação de reagentes e células, nas etapas de transfecção reversa das células, com a dispensação do reagente de transfecção sobre os poços das placas já contendo as moléculas sintéticas de RNA, seguida da deposição das células nestes mesmos poços. Adicionalmente, após a transfecção e cultura destas células por um determinado período de tempo, as células serão submetidas à marcação das regiões (núcleo, citoplasma, etc) e marcadores proteicos a serem avaliados (utilizando corantes e anticorpos fluorescentes). O processamento em paralelo utilizando dispensadores automatizados, além de viabilizar o screening das mais de 52 placas por experimento, permite que a intensidade de fluorescência das diferentes marcações, seja comparável quantitativamente entre os diferentes

poços avaliados; permitindo a adequada aquisição e análise das imagens, utilizando o equipamento de HCS de nosso laboratório. Terá grande utilidade nos subprojetos 1, 7, 8, 17 e 19.

10) Nucleofector: O equipamento Nucleofector possui a tecnologia baseada na criação de poros momentâneos em membranas celulares após a aplicação de um pulso elétrico. Diferentemente de outras metodologias e equipamentos, este permite a entrega de ácidos nucleicos não somente no citoplasma celular, mas também através da membrana nuclear, ao genoma hospedeiro. Tal tecnologia permite uma alta taxa de transfecção, independentemente da proliferação celular e de integração viral. Desta maneira, o equipamento será utilizado em todos os projetos que preveem modificação de expressão gênica ou proteica, com ênfase nos projetos de reprogramação celular induzida, a saber: Geração de linfócitos T e células NK a partir de células pluripotentes, Geração de linfócitos T CAR (chimeric antigenic receptor) anti-CD20, Estudo da inibição de histonas deacetilases na reprogramação celular por transferência de núcleo ou indução gênica à pluripotência (células iPS), Estudo da função de miRNAs associados a AGO2 no processo de diferenciação em cultivo de células tronco de bovino, Estudo de Mecanismos Regulatórios Envolvidos no Processo de Geração in-vitro de Células T Regulatórias Induzidas (iTreg) a partir de Células T Naïve e Reconstituição tumoral a partir da reprogramação de células tumorais, dentre outros. O equipamento atenderá os subprojetos 10, 12, 15, 16, 17 e 18.

11; 12 e 13) Pipetas: As pipetas solicitadas são equipamentos necessários para a realização da imunohistoquímica. Esta técnica será empregada em todos os projetos de pesquisas do grupo e são de suma necessidade para a mensuração precisa de volumes. Dessa forma, por se tratar de alíquotas com volumes muito pequenos, especialmente para a mensuração de volumes para tampões, para a diluição dos anticorpos e para a aplicação dos cromógenos, as pipetas são fundamentais para garantir precisão. O resultado desta técnica fornecerá informação acerca do microambiente assim como da neoplasia pesquisada. Os equipamentos atenderão os subprojetos

25

14) Orca Bioreactor: Este equipamento é de fundamental importância para que possamos realizar a descelularização e recelularização dos tecidos propostos no projeto. O equipamento irá controlar a entrada e saída dos meios necessários para descelularização dos órgãos e tecidos de forma controlada. Será de fundamental importância para todos os subprojetos que utilizem a matriz celular como scaffold biológico. O equipamento atenderá o subprojeto 10.

15) Nano ZS90: O Zeta sizer nano é uma ferramenta analítica flexível importante na caracterização de propriedades físicas de nanopartículas. Este equipamento será utilizado na análise de tamanho de partícula realizada por dispersão de luz dinâmica (DLS). Dependendo das propriedades físicas da amostra e da formulação, a faixa dinâmica determinada será de 0,3 nm a 8 µm. O equipamento atenderá os subprojetos 20.

16) Micrótomo: Equipamento essencial para que possam ser feitos os cortes dos materiais (em parafina, metacrilato, paraplast) a serem estudados e preparados para as demais técnicas e observação ao microscópio óptico. Imprescindível para técnicas histológicas, estudos morfométricos e análises imunohistoquímicas. O equipamento atenderá os subprojetos 3

17) Carrinho ReadyKart 3 andares para transporte de bags: : equipamento destinado à lavagem e concentração das células produzidas em larga escala bem como transferência asséptica para as bolsas onde as células serão criopreservadas sendo seu uso necessário no subprojeto 12.

Q) Contrapartida Institucional

As instituições participantes oferecem como contrapartida o seu parque de equipamentos existentes em seus laboratórios e os recursos humanos necessários para desenvolver a proposta.

Contrapartida

Instituição	Recursos Humanos	Infraestrutura Laboratorial	Total
Instituto de Biosciencias/USP	198.000,00	2.500.000,00	2.698.000,00
FMVZ – USP	600.000,00	3.500.000,00	4.100.000,00
FZEA - USP	472.440,00	2.050.000,00	2.522.440,00
GNANO/IFSC/USP	1.380.000,00	2.110.000,00	3.490.000,00
Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (*)	1.853.838,00	11.640.073,49	13.493.911,49
Total	4.504.278,00	21.800.073,49	26.304.351,49

- 10 horas semanais de dedicação ao projeto

R) Descrição da Infraestrutura

A maioria das atividades será realizada no Hemocentro de Ribeirão Preto, instituição sede do Instituto. A Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, instituição executora, tem administração independente, mas é apoiada pela Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Secretaria de Estado da Saúde. O Hemocentro possui 11.804 m² de área construída, da qual 5.217 m² serão utilizados para as atividades do INCTC. Nesta área estão incluídos os laboratórios de pesquisa, as áreas destinadas às atividades educacionais (Casa da Ciência, MuLEC, Hemocentro de TV, salas de aula) e áreas de apoio administrativo. O Hemocentro oferece também apoio para o custeio das despesas de rotina como limpeza, água, telefone, energia elétrica e segurança. Além disso, possui em seu quadro de recursos humanos, seis pesquisadores, 96 técnicos de laboratório especializados e oito bolsistas de capacitação técnica. Para as atividades administrativas e educacionais, foram contratados doze profissionais incluindo gestores, professores, jornalistas, tradutores, técnicos e assistentes. Disponibiliza também o Laboratório para criação e manipulação de animais, com 1.411m². Atualmente dispõe de quatro salas de aula e dois anfiteatros, todos climatizados e equipados com sistema multimídia: Sala Verde (72 m²), com capacidade para até 80 pessoas; Sala Amarela (22 m²), com capacidade para até 30 pessoas; Salas de Aula Bloco F (65 m²) com capacidade para até 32 pessoas; Anfiteatro Vermelho (146 m²), com capacidade para 180 pessoas e anfiteatro Azul (62 m²) com capacidade para 50 pessoas. Para o primeiro semestre de 2015, serão disponibilizadas quatro novas salas de aulas, com capacidade para aproximadamente 120 pessoas. A descrição detalhada das áreas, incluindo fotos e plantas está disponível no endereço: http://lgmb.fmrp.usp.br/inetc/index.php?option=com_content&view=article&id=19&Itemid=27&lang=pt

Centro Regional de Hemoterapia - Hemocentro de Ribeirão Preto

Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP

Salas de Aula:

- **Sala Verde** - (72 m²): unidade climatizada, composta de mesas modulares com cadeiras individuais, com capacidade para até 80 pessoas, equipada com sistema de multimídia e internet.
- **Sala Amarela** – (22 m²): unidade climatizada, composta de carteiras individuais tipo escolar, com capacidade para até 30 pessoas, equipada com sistema portátil de multimídia.
- **Sala de Aula 1 Bloco F** (33,93 m²) unidade climatizada, composta de carteiras individuais tipo escolar, com capacidade para até 16 pessoas, equipada com sistema portátil de multimídia.
- **Sala de Aula Bloco F** (31,30 m²) unidade climatizada, composta de carteiras individuais tipo escolar, com capacidade para até 16 pessoas, equipada com sistema portátil de multimídia.

Anfiteatros:

- **Vermelho** – (146 m²): unidade climatizada, composta de cadeiras individuais com braço escamoteável, com capacidade para 180 pessoas, equipada com sistema de multimídia, internet e som.
- **Azul** – (62 m²): unidade climatizada, composta de cadeiras individuais com braço escamoteável, com capacidade para 50 pessoas, equipada com sistema de multimídia, internet e som.

Centro de Informática:

- (47 m²) Unidade Central de Informática, composta de por: 1)Servidor Central, com unidade de disco óptico para leitura e gravação, módulo de memória 16 DIMM, com duas unidades de disco rígido HP U320 SCSI 73 GB, 12 unidades de disco de 72,8 GB, uma unidade de fita

magnética Ultrium 448, sistema operacional HPXV v1 – Modelo HP RP 4440; **2)** Servidor PA-RISC série 9000, com 2 módulos de memória de 512 MB, com unidade de fita magnética Leasg 16-00, sistema operacional HP-UX V.11 – Modelo HP L2000; **3)** Servidor PA-RISC série 9000, com unidade de disco de 2 GB, dois discos externos de 2 GB – Modelo HP K210/128; **4)** Banco de Dados: a) Oracle 10G Database Standart, plataforma HP-UXPA-RISC; b) Sistema “Progress”; **5)** 2 Servidores com memória de 1024 MB, unidade de disco de 72 GB, fonte de alimentação redundante – Modelo HP DL 380; **6)** Sistema de rede Hub empilhável – Modelo 3 COM Super Stack; **7)** No-Break, potência nominal de 10 KVA automático; microcomputadores, scanner's e impressoras, dentre outros.

Laboratórios:

- **Laboratório de Criobiologia I** – (71 m²): unidade composta de áreas de apoio, de congelamento de células precursoras hematopoéticas e de estoque (sangue de cordão umbilical). Conta com os seguintes equipamentos básicos: aparelho conexão estéril, microcomputador, pipetas, câmara de conservação com acessório do embryo freezer para armazenagem de bolsas, sistema de estocagem-cryoplus, selador manual dielétrico com selador hemoseal automático de bancada para bolsa de sangue, capela de fluxo, contador automático de células, freezer horizontal, freezer ultra baixa temperatura (- 86°C), cilindro de alta pressão capacidade de 25Kg, sistema para produção de água tipo 1, incubadora de CO₂, phmetro portátil, microscópio invertido e óptico, termo hidrômetro, botijão criogênico para transporte, câmara de conservação, balança analítica, extrator de plasma, seladora universal frezenius, sistema “bioarchive” de armazenamento, centrífuga refrigeradora e de baixa velocidade e balança de precisão, entre outros.
- **Laboratório de Transferência Gênica** – (41 m²): unidade composta de área laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: microscópios invertido, monitores colorido, micro pipetador, pipetas de precisão, cuba de eletroforese, bomba à vácuo, sistema de eletroforese automatizado, refrigerador, capelas de segurança biológica, centrífugas, incubadoras, impressora, estabilizador, scanner de mesa colorido, freezer, rotor de angulo, câmara de vídeo digital, refrigerador duplex, agitador magnético, termociclador

automático, phmetro, incubadora, agitador biológico, sistema de filtração avançado, frigobar, microcomputadores e impressoras, entre outras.

- **Laboratório de Controle de Qualidade:** (44 m²): unidade composta de área laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: coagunômetro, pipetas automáticas de precisão, refrigeradores, microscópios, phmetros, banhos-maria, freezer, centrífugas, espectofotômetro, capela de fluxo laminar, entre outros.
- **Laboratório de H.L.A. – (22 m²):** unidade composta de área laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: termociclador, citômetro de fluxo, plataforma, bomba de alimentação, microscópio, banho maria, centrífuga, pipetas, câmera fotográfica, cuba de eletroforese, balança, agitador de tubos, freezer refrigeradores, capela de biossegurança, incubadora, sistema de eletroforese, microcomputador com impressora.
- **Laboratório de Cultura Celular – (68 m²):** unidade composta de área para cultura e laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: microscópio óptico binocular, cilindro de CO₂, pipetas de precisão, pipetador, freezer vertical (-86°), microscópio invertido com contraste de fase, agitador de tubos, incubadora, banho-maria, centrífuga refrigerada, sistema semiautomático de fotomicrografia, tanque denitrogênio líquido, capela de segurança biológica, microscópio biológico binocular, phmetro, refrigeradores, microscópio invertido, balança analítica, destilador de água, sistema de eletroforese, leitores de código de barras, capela de fluxo laminar, entre outros.
- **Laboratório de Biologia Molecular:** (94 m²): unidade composta de área laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: fonte eletroforese, destilador de água, banho maria, video copy processor, homogeneizador de microplacas, pipetas, compressor aspirador, sistema aquisição de imagem microscópica, unidade transluminadora para detecção de fluorescência de DNA, capela de fluxo laminar, incubadora, centrífugas, refrigerador duplex, termocicladores automático, concentrador de amostras, freezer, espectrofotometro para ácidos nucleicos, speed vac com componentes de alta capacidade, microcomputadores e impressoras, entre outros.

- **Laboratório de Biologia Celular:** (67 m²): unidade composta de área laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: refrigeradores, sistema eletroforese, impressoras, pipetas, cubas, espectrofotômetro, cellmax pump station, contador de cintilações e microplacas, freezer, centrífugas, microscópio biológico, banho maria, capela de exaustão, microcomputadores e impressoras, entre outros.
- **Laboratório de Citometria de Fluxo:** (47 m²): unidade composta de área laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: citômetro de fluxo, pipetas, refrigeradores, bomba de vácuo, sistema facstation power macintosh, facsorting interface, micropipetas, centrífugas, microcomputadores, impressoras, entre outros.
- **Laboratório de Genética Molecular:** (47 m²): unidade composta de área laboratorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: projetor multimídia, termociclador automático, freezer, câmara para PCR, pipetas, refrigeradores, sistema de eletroforese horizontal, banho maria, microcentrífuga, agitador magnéticos, sequenciador, seladoras de placas, estufa de cultura bacteriológica, analisador genético de DNA, aparelho mults creem mini protean, sistema de microplacas, sonicador, carregador de gel, incubadora, sequenciador automático, capela de fluxo laminar, scanner HP Scanjet, micropipetas, termomixer digital, microcomputadores, notebook e impressoras, entre outros.
- **Laboratório de Bioinformática:** (25 m²): unidade composta de área de informática. Conta com os seguintes equipamentos básicos: microcomputadores com monitores coloridos, scanners de mesa, impressoras e projetor de multimídia, entre outros.
- **Laboratório de Pesquisas e Estudos:** (34 m²): unidade composta de área de pesquisa por informática. Conta com os seguintes equipamentos básicos: microcomputadores, impressoras, entre outros.
- **CTC Biblioteca –** (42 m²): a unidade conta com o acervo composto por 2.024 livros, 4.000 periódicos e revistas, 19 obras de referência (impressas e CD-Rom), teses, dissertações e

monografias, guias, 11 assinaturas eletrônicas, 02 assinaturas de jornais, anais e coleção da produção científica do corpo docente, entre outros.

- **Recursos Audiovisuais** – (33 m²) – unidade composta de áreas para elaboração e produção de material bibliográfico e de imagens e multimídia. Conta com os seguintes equipamentos básicos: microcomputadores, scanners de mesa, impressoras, plotter, filmadoras, câmeras fotográficas, equipamentos de gravação de CDs e DVDs e projetores portáteis, entre outros.
- **Serviços de Enfermagem** – (76 m²) – unidade composta de áreas destinadas à gestão de enfermagem, apoio administrativo, aféreses, sala de transfusão, consultórios médicos, triagem de doadores e coleta de sangue. Conta com os seguintes equipamentos básicos: microcomputadores, impressoras, esfignomanômetros, sistemas para aférese, seladoras de bolsa, cadeiras para aférese, bombas de infusão, carrinhos de urgência e aspiradores cirúrgicos, entre outros.
- **Serviço Social** – (21 m²) – unidade composta de áreas destinadas ao apoio social a doadores e pacientes em regime ambulatorial. Conta com os seguintes equipamentos básicos: microcomputadores, impressoras, scanner, filmadora, câmera fotográfica, TV e equipamento de DVD, entre outros.
- **Laboratório de Hematologia** – (622 m²): unidade composta de área para secretaria, laboratório e cultura celular. Conta com os seguintes equipamentos básicos: geladeiras, freezer -20 e -80 C, centrífugas com e sem refrigeração, centrífuga speed-vac, citocentrífuga, forno microondas, forno de hibridização, forno de hibridização para lâminas de microarrays, balança de precisão, pHmetro, geneQuant, espectrofotômetro, máquina de gelo, máquina para congelamento de células, incubadora refrigerada de bancada, incubadora de bancada, termociclador, sistema de PCR em tempo real, banho-seco, banho-maria, sistema de purificação de água, capela de fluxo laminar, rack isolador negativo, incubadora de CO₂, agitador de bandeja, agitador de tubos, agitador magnético com e sem

aquecimento, fontes de alimentação para cubas de eletroforese, cubas de eletroforese vertical e horizontal, homogeneizador de tecidos, , scanner, sistema de documentação fotográfica, autoclave, contador/analisador celular, pipetadores, computadores e impressoras.

- **Biocentro – (881,79 m²)** – unidade composta de áreas destinadas à laboratórios de HLA, Biotecnologia e Anemias Hereditárias, Terapia Celular, Citogenética e Imunofluorescência, Casa da Ciência e salas de apoio.
- **Laboratório de Biotecnologia e Anemias Hereditárias** - Conta com os seguintes equipamentos básicos: microondas, agitadores, banho-maria, estufa e balança analítica.
- **Laboratório de Terapia Celular (296,83 m²)** - Conta com os seguintes equipamentos básicos: microscópio, pipetadores, centrífugas refrigeradas, freezer, banho-maria, contadores de células, incubadora de CO₂, tanque de nitrogênio, cubas de eletroforese, capela de exaustão externa, phmetro, balança analítica, fonte de eletroforese e ultrafreezer.
- **Laboratório Citogenética e Imunofluorescência (86,24 m²)** - Conta com os seguintes equipamentos básicos: microscópio, fonte de fluorescência, estufa para cultura, capela de exaustão, agitadores de tubos, contador de células.
- **Casa da Ciência e Museu e Laboratório de Ensino de Ciências** - unidade composta de áreas destinadas a atividades educacionais. Conta com os seguintes equipamentos básicos: computadores, impressoras, plotter, scanner, DVD, filmadora, câmeras fotográficas, projetores multimídia, televisores, microscópio, quadro eletrônico, equipamentos de som, notebook, refrigerador.

- **Laboratório de Estudos Animais 1.587,47 m²** – O Laboratório de Estudos Experimentais em Animais (LEEA) comprehende uma área destinada à produção de roedores para pesquisa científica composta de uma grande sala com 3 racks duplas de pressão positiva (Tecniplast) para manutenção de casais de camundongos, perfazendo um total de 13 linhagens, compostas de animais nocautes, transgênicos e mutantes espontâneos e duas estações de troca da marca Tecniplast. Ainda na área de barreira sanitária há mais quatro salas, sendo uma sala destinada à quarentena para animais recém-chegados na instituição (com uma rack dupla de pressão positiva marca Alesco), sala de criopreservação de embriões murinos dotada de um estereomicroscópio, um microforge e uma estufa de CO₂, sala de manipulação de embriões murinos (transgenia) com microscópio invertido e dois micromanipuladores e uma sala reservada para criação de ratos. O LEEA comprehende ainda uma área destinada à experimentação, composta de quatro salas, sendo uma delas local de manutenção dos animais em experimentação, onde há duas racks Alesco e um fluxo de troca de gaiolas (Veco), um refrigerador e duas estantes em aço. Outra sala é destinada à realização dos protocolos experimentais dotada de 3 cabines de segurança biológica, duas centrífugas refrigeradas, um aparelho de anestesia inalatória para camundongos, duas câmaras de eutanásia (CO₂), balança semianalítica, banho-maria, vórtex, dois refrigeradores, uma equipamento de leitura *in vivo* de bio e quimioluminescência (IVIS), além de uma estufa simples e uma autoclave odontológica. As outras duas salas estão sendo equipadas para atuarem como sala de cultura e laboratório de imagem. A área de higiene e esterilização conta com sistema de esterilização de vapor/pressão com duas autoclaves horizontais de 570 litros cada, tanque de imersão e tanque de lavagem e desinfecção e ainda um equipamento de osmose reversa e um sonicador (para limpeza dos bicos dos bebedouros). Os outros ambientes são destinados ao condicionamento de sacos de ração e maravalha e outros produtos e material de uso na rotina do LEEA. O prédio conta com estrutura de banheiros (convencional e para pessoas com deficiência) além de uma copa, recepção e sala de freezers (1 freezer -80C, 2 freezers horizontais, 1 Crioplus 4).
- **Centro Químico de Proteínas** – (460 m²) – unidade composta de áreas destinadas a laboratórios de preparação de amostras, eletroforese, secretaria, salas de apoio. Conta

com os seguintes equipamentos básicos: agitador de tubos, agitador magnético, fonte de eletroforese, refrigerador, hypercassete, mocho odontológico, phmetro, sistema de avaliação de eletroforese, sistema de produção de água ultrapura e pré-tratamento de água.

Instituto Evandro Chagas

- **Centro Nacional de Primatas:** Cada Seção dispõe de espaço físico onde estão alocados os laboratórios que desenvolvem cada linha de pesquisa, inerentes à Seção, além disso, a estrutura física presente no campus de Ananindeua possui: Diretoria,; Serviços de Administração, Execução Orçamentária e Financeira, Almoxarifado, Compras, Informática, Manutenção, Material e Patrimônio, Transportes, Recursos Humanos, Cadastro, Desenvolvimento de Recursos Humanos, Pagamento, Saúde do Trabalhador; Biblioteca; Laboratório de Geoprocessamento; Assessorias de Comunicação, Desenvolvimento Científico e Acadêmico, Planejamento, Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, Comissão Interna de Biossegurança, Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos, Comitê de Ética em Pesquisa Animal, Conselho Técnico & Científico, Gerência de Qualidade. Conta com os seguintes equipamentos básicos:Instrumentos básicos de cirurgia geral, autoclaves, equipamentos para inclusão em parafina e preparação de lâminas: aparelho para inclusão, forno a vácuo, micrótomo, equipamento para coloração de lâminas, microscópio de luz, freezer -70°C, equipamentos para outros exames como PCR, ELISA, bioquímica sérica, ultrassonografia 4D, estereotáxico para primatas não humanos, equipamento de telemetria não invasiva, equipamento de radiografia digitalizada.
- Laboratório de Cultivo Celular e Citogenética da Seção de Meio Ambiente. Equipamentos: estufas de CO₂, estufas, citômetro de fluxo, cabines de fluxo laminar, freezer -, freezer -120°C, câmara de refrigeração, geladeiras, microscópios óticos, microscópio invertido, microscópio de fluorescência.

Universidade de São Paulo

Instituto de Biociências / Departamento de Genética e Biologia Evolutiva

- **Sala de cultura de células:** conta com os seguintes equipamentos básicos: fluxos laminares, estufas com CO₂, Centrífuga de mesa refrigerada, invertido, banhos aquecidos, Micro-centrifuga, Freezer -70oC, Tanques de nitrogênio líquido, Aparatos de eletroforese em gel de agarose e em poliacrilamida, duas máquinas de PCR (24 e 96 poços), balanças, estufas, pHmetros, agitadores, pipetadores, forno de microondas, microcomputadores tipo PC, scanner e impressoras, acesso pleno à internet.
- **Biotério de Experimentação:** O Biotério de Experimentação do Departamento de Imunologia está em funcionamento há 8 anos. A Estrutura instalada permite a manutenção de camundongos e ratos livres de patógenos. O biotério possui ar condicionado central com renovação de 100% do ar, área de lavagem de materiais com máquina de lavar gaiolas e bebedouros, sistema de ultrassom para lavagem de bicos, duas autoclaves de grande porte e máquina de lavar e secar roupas para os uniformes dos funcionários e aventais utilizados pelos usuários. Todo o material (gaiolas, tampas de gaiolas, bebedouros e água, maravalha e ração) é autoclavado. As salas de manutenção e animais são mantidas a 21 +- 2 oC, com 12 horas de claro e 12 horas de escuro. O biotério conta com estrutura laboratorial para realização de rotinas de controle genético e sanitário (virologia, parasitologia e bacteriologia).

Universidade de São Paulo

Laboratório de Morfofisiologia Molecular do Departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos

- **Laboratório de Morfofisiologia Molecular e Desenvolvimento** conta com 280 m² de área construída de pesquisa equipada com toda a infraestrutura de pesquisa em cultivo celular incluindo incubadoras, microscópios além de uma boa infraestrutura de pesquisa molecular capacitada para estudos de expressão gênica incluindo PCR em tempo real, leitores de imagem a laser para diferentes aplicações incluindo “differential display” PCR e macro-arranjo entre outros. O LMMD também possui um anexo denominado de Unidade Neonatológica Animal que está em construção em Pirassununga com financiamento de infraestrutura da FINEP e tem uma área de 200m² que é à produção de animais de grande porte geneticamente modificados.

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

- **Laboratório de Anatomia Microscópica e Imunohistoquímica:** Equipado com destilador, estufas para secagem de material, dispenser para parafina, metalizador, ponto crítico, micrótomas, banho-maria, geladeiras para estocagem do material, microscópios, sonicador, computador e capela. Oferece condições tecnológicas de suporte à pesquisa na área de microscopia biológica de luz, preparação de tecidos, moldes, modelos e colorações diversas. Desenvolve técnicas microvasculares, preparação de moldes e modelos vasculares, montagem e análise. Conta com, sistema de imagem para microscopia com 10 microscópios trinoculares, sendo um interligado com sistema de dupla observação para microscópios Marca Leica, Mod. DME e sistema de aquisição de imagens para televisão, através de acoplamento de tubo trinocular para Microscópio Leica, com Adaptador C-Mount para câmeras de vídeo Colorida 1/3" CCD Samsung SDC-313 com resolução maior de 480 Linhas-TV. Oferece serviços ao público em geral tais como: preparação e coloração de tecidos para investigação histológica e imunohistoquímica; preparados de membranas biológicas; preparação de moldes e modelos vasculares para microscopia eletrônica; preparação de corantes e fixadores de tecidos; montagem e preparo de cortes semi-finos e

mesoscópicos. Foi utilizado com sede do curso prático de especialização em Biologia do Desenvolvimento e Células Tronco Embrionárias em 2006.

- **Laboratório de Cultivo Celular:** Equipado com incubadora de CO₂, lupa marca Leica adaptada em fluxo laminar do tipo MINIFLOW para manuseio de embriões de variadas espécies, com garantia de não contaminação do material biológico, fluxo laminar da marca Veco, microscópio invertido com captura de imagem, geladeira, banho-maria, centrífuga e freezer -80C°, oferecendo condições para desenvolvimento de pesquisas que envolvam cultivo de células, através da utilização de materiais como: garrafas para cultivo, tubos tipo falcon de 15 e 50ml, ponteiras, pipetas descartáveis, placas de petri de diversos tamanhos, filtros, meios de cultivo e suplementos.
- **Laboratório de Microscopia Eletrônica:** Equipado com Microscópio Eletrônico de Varredura (Leo - 435 VPZeiss), e Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET) modelo Magni 268D, proveniente da empresa FEI Company (PHILIPS), equipado com sistema de análises de imagens SIS DOCU TEM, câmera digital 268, trabalhando com千伏 entre 40 e 100 KV, cujo aumento varia de 25 a 280.000X. Equipado ainda com unidade de refrigeração de água, especialmente desenvolvido para a área de ciências biológicas, além de dois Ultra Micrótomas da Leica, um aparelho metalizador Balzers, um aparelho de Ponto Crítico e demais equipamentos necessários ao preparo, análise de diferentes tipos de tecidos e amostras. O microscópio eletrônico de varredura tem a capacidade de trabalhar com amostras desidratadas ou não, metalizadas ou não, garantindo assim rapidez, eficiência e baixo custo do processamento. Realiza o preparo e análise de eletromicrografias revelação e ampliações de eletromicrografias preparação e cortes ultrafinos para microscopia eletrônica de transmissão preparo e análise do material para microscopia eletrônica de varredura preparo do material para microscopia eletrônica de transmissão
- **Centro Cirúrgico:** Oferece aos pesquisadores a possibilidade dos testes pré-clínicos em diferentes tipos de animais. Equipado com mesa cirúrgica, armário para medicamentos,

foco cirúrgico, cilindro de oxigênio, máquina de tosa e aparelho anestésico HB Hospitalar modelo Galanti.

O INCTC/CNPq e CTC/FAPESP também mantêm instalações que apoiam as atividades de pesquisa, incluindo laboratórios de terapia celular, biologia molecular, transferência gênica, genética molecular, citometria de fluxo, bioinformática, química de proteínas, e HLA genotipagem. Essas facilities são coordenadas por pesquisadores altamente experientes nas tecnologias oferecidas.

- **Citometria de Fluxo:** Através da técnica de citometria de fluxo o laboratório realiza testes como subpopulações quantificação de linfócitos em pacientes portadores do HIV, quantificação de células-tronco progenitoras para transplante autólogo ou alógênico, quantificação subpopulação de sangue periférico e outras metodologias. Esta técnica permite a medição das características químicas e físicas, em partículas ou em células em suspensão. O laboratório também suporta pesquisas realizadas com células mesenquimais, endoteliais e dendríticas.
- **Terapia Celular:** O objetivo é fornecer células-tronco mesenquimais (MSCs) e hematopoéticas (CTH) para pesquisas clínicas realizadas no INCTC e CTC. Temos a experiência para manipular e criopreservar HSCs para transplante desde 1997. Em nosso serviço, os produtos que contêm células-tronco hematopoéticas (CTH), tais como a medula óssea, sangue de cordão umbilical e no sangue periférico mobilizado são processadas a fim de manter sua função biológica, até o momento de utilização, o que pode acontecer anos após a colheita. Também a expansão de MSC em larga escala no sistema de cultura usando frasco T. As MSCs são testadas quanto à segurança (esterilidade, micoplasmas, vírus acidental), identidade/pureza (morfologia, fenótipo antigénico e a viabilidade das células por citometria de fluxo), a potência para inibir a proliferação de linfócitos T e de se diferenciar em adipócitos e osteócitos, de pureza (endotoxina) e estabilidade (composição consistente, cariótipo estável [G-bandas] e capacidade de diferenciar e de inibir a

proliferação de linfócitos T) após a cultura de longo prazo. Nosso próximo passo é a criação de banco de células MSC alogênico, quando as células criopreservadas serão previamente testadas e fornecidas para "off-the-shelf" uso clínico.

- **Manipulação de Animais:** Esta unidade é SPF (livres de patógenos específicos). É composta por três salas para camundongos e ratos, equipadas com rack ventilado, prateleiras para manutenção de cerca de 300 casais de matrizes de camundongos em expansão e autoclaves, com capacidade para fornecer à comunidade científica cerca de 500 camundongos por mês e um total de 40 casais (matrizes) de ratos Wistar.
- **Centro de Química de Proteínas:** O CQP fornece apoio científico e técnico para análise proteômica e espectrometria de massa, é equipado com três espectrômetro de massa (ESI-Triple Quadrupolo, ESI-Q-TOF e MALDI-TOF / TOF) e sistemas completos para on line e off proteínas linha de separação / peptídeo por cromatografia líquida capilar, com software especializado para quantificação de proteínas e identificação utilizando bases de dados locais ou internet.
- **Bioinformática:** A Equipe de Bioinformática (BIT) fornece apoio científico e técnico para a biologia molecular, genômica, proteômica e outras abordagens. O Laboratório é equipado com servidor de alto desempenho, software especializado e sistemas de banco de dados avançados para análise genômica.
- **Sequenciamento de DNA:** Fornece acesso à tecnologia automatizada de sequenciamento de DNA. Os serviços oferecidos incluem consultas experimentais, preparação de biblioteca, exportação de dados e análise de dados primários e secundários.

- **Microscopia Confocal:** Foi concebido para servir como um centro de serviços para pesquisadores que necessitam de células-tronco primárias e células tumorais a partir de análises humanas ou murinasEspecializado na caracterização da morfologia, detecção de proteínas específicas por imunofluorescência e detecção de células marcados com fluorescência. O laboratório é equipado com Laser Scanning Microscopy (LSM710, Carl Zeiss).

Laboratório de Microarray: Equipado com um Agilent auto-loader alta densidade Microarray Scanner, uma Axon GenePix 4000B (Molecular Devices), e hardware de processamento adicional; os especialistas são treinados na instalação para gerar dados derivados a partir da Agilent ou qualquer outro tipo de microarranjos (incluindo anticorpos ou proteína microarrays). Entre as possibilidades, os níveis expressão de mais de 27.958 genes (mRNAs e 7419 lincRNAs) podem ser avaliados simultânea ou alternadamente (miRbase microarrays 8x60K).. Além disso, os ganhos ou perdas de DNA podem ser avaliados até uma resolução de cerca de 2 KB, ao longo de todo o genoma (1x1m microarrays CGH). Finalmente, o uso de promotor ou CpG focado microarrays, juntamente com experimentos de imunoprecipitação de cromatina, permite o estudo de promotor de ocupação por fatores de transcrição (chip-chip) ou o perfil epigenômico de modificações no DNA (Metil-chip).

- **Genotipagem HLA:** O laboratório oferece exames de histocompatibilidade transplantes renais e de medula óssea, realiza testes de compatibilidade para: 1, todos os doadores cadáver do Estado de São Paulo; 2, os doadores de medula óssea e rim (familiares) para transplante no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 3, os bancos de doadores voluntários de medula óssea e sangue do cordão umbilical, REDOME e Brasilcord respectivamente, que estão centralizados no "Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro".

- **Micromanipulação Embriônica:** O laboratório de micromanipulação embrionária tem uma estrutura completa para produção *in vitro* de embriões em uma ampla gama de espécies domésticas, incluindo equipamentos para micromanipulação de gameta, microscópio de epifluorescência invertido, microinjetores Narishige, FemtoJet® microinjetor, sistema de eletrofusão, Piezo Broca e sistemas de cultura *in vitro*, com atmosfera controlada.
- **Hospital Experimental de Animais:** Foi criado para servir como um laboratório para o ensino e para fazer a pesquisa sobre terapias inovadoras (apoio Finep). Esta instalação experimental possui 3.000 m² de infraestrutura para animal doméstico de pequeno e grande porte, clínica de imagem e laboratório. Realiza análise e cirurgia. Também estarão disponíveis 143 m² para produção e manipulação de células germinativas em condição livre.

S) Cronograma

Subprojeto	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.						
13.						
14.						
15.						
16.						
17.						
18.						
19.						
20.						
21.						
22.						
23.						
24.						
25.						
26.						

Anexo I - Anuênciâ Formal das Instituições Envolvidas



Ribeirão Preto, 5 de setembro de 2014

Em atenção a Chamada INCTC – MCTI/CNPq/CAPESP/FAPs nº 16/2014, e considerando a aprovação do projeto *Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células Tronco e Terapia Celular no Câncer (INCTC)* sob minha coordenação, declaro que, no caso da aprovação definitiva, durante a vigência do projeto, os pesquisadores e grupos de pesquisa participantes terão todo o apoio institucional para sua execução consoante previsto na proposta, sendo-lhes garantido espaço físico para adequada instalação e operação dos equipamentos, permissão de uso das instalações e acesso aos serviços relevantes para sua execução. Associam-se na apresentação desta proposta a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, *FMRP-USP*; Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos de Pirassununga, *FZEA-USP*; Faculdade de Medicina Veterinária, *FMV-USP*; Centro de Primatologia do Instituto Evandro Chagas de Belém/PA; Instituto de Física de São Carlos, *IFSC-USP* e o Instituto de Biociências, *IB-USP*) e a *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto – FUNDHERP*.

A *FMRP-USP* oferece estrutura acadêmica, laboratorial e hospitalar para o desenvolvimento de pesquisas básicas e clínicas na área de terapia celular, especificamente os laboratórios da Divisão de Hematologia (622 m^2) e as enfermarias e unidade de transplante de células-tronco (514 m^2), além dos custos de manutenção e funcionamento destas áreas.

A *FZEA-USP* oferece a estrutura acadêmica com docentes, funcionários, uma estrutura de laboratórios de 380 m^2 , e um hospital veterinário já em fase final de construção com 180 m^2 e que conta com médicos veterinários contratados e técnicos que serão dedicados a produção de células e realização de estudos na área de terapias inovadoras.

A *FMV-USP* oferece estrutura acadêmica com docentes, funcionários e infraestrutura laboratorial (Anatomia Microscópica e Imunohistoquímica, cultivo celular e Microscopia Eletrônica) e centro cirúrgico para realização dos testes pré-clínicos em diferentes tipos de animais.

O *Instituto Evandro Chagas* oferece estrutura acadêmica, funcionários e infraestrutura do Centro Nacional de Primatas e infraestrutura laboratorial.



Fundação
Hemocentro RP

O IFSC-USP oferece a estrutura acadêmica com docentes, funcionários, infraestrutura física e apoio técnico.

O ICB-USP oferece a estrutura acadêmica com docentes, funcionários, estrutura laboratorial e apoio administrativo.

O IB-USP oferece, além da infraestrutura acadêmica e de laboratórios de pesquisa básica, um Laboratório de microscopia confocal e outro em instalação com um microCT para monitoramento de células e moléculas em pequenos animais. Além disso, o LaNCE-USP (180m²), localizado no Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do IB, possui uma sala limpa de 60m² equipada para o cultivo de células-tronco embrionárias em condições GMP. Finalmente, o LaNCE tem uma parceria com o ICB-IV (Dra. Silvia Massironi), que lhe da acesso ao Biotério de Experimentação, onde são mantidos camundongos em condições adequadas para pesquisa pré-clínica.

A *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto* garante os seguintes benefícios adicionais:

Disponibilização de 5217 m² de área laboratorial e de atividades de educação, apoio administrativo, secretarial, infraestrutura para instalação e funcionamento de equipamentos, pagamento de despesas correntes para funcionamento (limpeza, água, telefone, transportes especiais), e disponibilização de seis pesquisadores em tempo integral e de 21 técnicos de laboratório diretamente relacionados com os projetos de pesquisa, de educação, transferência de tecnologia e os cursos de pós-graduação associados.

Agradecemos ao CNPq pela oportunidade de participar desta importante iniciativa e colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,

Dimas Tadeu Covas

Diretor-Presidente da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto



São Paulo, 28 de agosto de 2014

DECLARAÇÃO DE APOIO INSTITUCIONAL

Declaramos o interesse da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- Universidade de São Paulo na participação da professora Maria Angelica Miglino no projeto Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células Tronco e Terapia Celular no Câncer, a ser submetido ao edital CHAMADA INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014, sob a coordenação do Prof. Dimas Tadeu Covas e Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto. O apoio institucional se dará por meio da oferta dos recursos disponíveis para a realização do projeto e da contribuição intelectual dos referidos pesquisadores.

Enrico Lippi Ortolani
Diretor

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

Lippi
Dimas Tadeu Covas

28.8.14

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
Cidade Universitária “Armando de Salles Oliveira”
São Paulo / SP – Brasil
05508-270

Fone / Fax: +55 11 3091-7805
www.fmvz.usp.br



Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira", Butantã, São Paulo, SP - Av. Professor Lineu Prestes, 2415 - ICB III - 05508 000
Telefone (11) 5555-5555

São Paulo, 28 de agosto de 2014

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

DECLARAÇÃO

Estou ciente das necessidades infraestruturais demandadas pelo projeto, e da responsabilidade do pesquisador responsável. Declaro outrossim que, no caso de aprovação deste projeto e durante a vigência do respectivo contrato, o pesquisador e o grupo de pesquisadores participantes do projeto terão todo o apoio institucional necessário para sua realização, conforme previamente acordado com o pesquisador responsável. Em contrapartida aos recursos que serão recebidos para a execução do projeto, o Instituto de Ciências Biomédicas oferece ao pesquisador e ao grupo de pesquisa participante do projeto, espaço físico para a adequada instalação e operação do(s) equipamento(s) solicitado(s), permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados, etc) e acesso a todos os serviços (técnicos de laboratórios, administrativo, de importação, etc) disponíveis na instituição e relevantes para sua execução.

NOME

Cargo ou Função/Nome da Instituição

CPF 530.336.048-20

Prof. Dra. Vera Lúcia Garcia Calich
Decana do Instituto de Ciências Biomédicas - USP,
no exercício da Diretoria

Por este instrumento manifestamos nossa plena concordância em participar do Projeto apresentado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, em atendimento a Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Alexandre Marzagão Barbuto

PESQUISADOR

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

DECLARAÇÃO

Eu Carlos Eduardo Falavigna da Rocha, natural de Itápolis – SP, estado civil casado, Biólogo, portador do RG 5.059.368-7 e do CPF 561.367.738-72, endereço Rua do Matão, trav. 14, nº 321, São Paulo Capital, responsável pelo Instituto de Biociências, USP, DECLARO o interesse deste Instituto no projeto de Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia no qual a Profa. Dra. Lygia da Veiga Pereira está inserida. Declaro que estou ciente das necessidades infraestruturais demandadas pelo projeto. Declaro, outrossim que no caso de aprovação deste projeto e durante a vigência do respectivo contrato, a pesquisadora e o grupo de pesquisadores participantes do projeto terão todo o apoio institucional necessário para sua realização conforme previamente acordado com o pesquisador responsável. Em contrapartida aos recursos que serão recebidos para a execução do projeto, o Instituto de Biociências oferece à pesquisadora e ao grupo de pesquisa participante do projeto, espaço físico para a adequada instalação e operação dos equipamentos solicitados, permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados, etc) e acesso a todos os serviços (técnicos de laboratórios, administrativo de importação, etc) disponíveis na instituição e relevantes para sua execução.

São Paulo, 27 de Agosto de 2014.



Carlos Eduardo Falavigna da Rocha
Diretor do Instituto de Biociências
Universidade de São Paulo
CPF 561.367.738-72

Of.Dir.225.2014/IFSC/USP/20.08.2014

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

DECLARAÇÃO

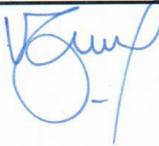
Tito José Bonagamba, natural de Ribeirão Preto, casado, físico, portador do RG nº 9.090.733-4 do CPF 056.898.748-92, DECLARO que o Instituto de Física de São Carlos/IFSC/USP tem interesse em participar do projeto e afirmo que estou ciente das necessidades infraestruturais demandadas pelo projeto. Declaro outrossim que, no caso de aprovação deste projeto e durante a vigência do respectivo contrato, o pesquisador e o grupo de pesquisadores participantes do projeto terão todo o apoio institucional necessário para sua realização, conforme previamente acordado com o pesquisador responsável, incluindo a disponibilidade de estrutura física e de apoio técnico necessárias para o bom andamento e execução do projeto.

São Carlos, 20 de agosto de 2014

Tito J. Bonagamba
Prof. Dr. TITO JOSÉ BONAGAMBA
Diretor do Instituto de Física de São Carlos
Universidade de São Paulo
IFSC/USP
CPF 056.898.748-92

Por este instrumento manifestamos nossa plena concordância em participar do Projeto apresentado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, em atendimento a Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014.

NOME: Valtencir Zucolotto
PESQUISADOR PRINCIPAL
CPF: 156.166.318-25



NOME: Denise Basso Nakabayashi
PESQUISADORA
CPF: 006.298.149-88

NOME: Edson Giuliani Ramos Fernandes
PESQUISADOR
CPF: 039.682.976-79

NOME: Iêda Maria Martinez Paino
PESQUISADORA
CPF: 251.614.358-36

NOME: Jaqueline Pérola de Souza
PESQUISADORA
CPF: 057.156.826-22

NOME: Juliana Cancino Bernardi
PESQUISADORA
CPF: 049.716.149-40

NOME: Idelma Aparecida Alvez
PESQUISADORA
CPF: 284.421.188-70

NOME: Patrícia Franklin Mayrink Nogueira
PESQUISADORA
CPF: 032.958.746-38



São Paulo, 28 de agosto de 2014

DECLARAÇÃO DE APOIO INSTITUCIONAL

Declaramos o interesse da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- Universidade de São Paulo na participação da professora Maria Angelica Miglino no projeto Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células Tronco e Terapia Celular no Câncer, a ser submetido ao edital CHAMADA INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014, sob a coordenação do Prof. Dimas Tadeu Covas e Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto. O apoio institucional se dará por meio da oferta dos recursos disponíveis para a realização do projeto e da contribuição intelectual dos referidos pesquisadores.

Enrico Lippi Ortolani
Diretor

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

*Lippit
Denise Franchini
28.8.14*

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
Cidade Universitária “Armando de Salles Oliveira”
São Paulo / SP – Brasil
05508-270

Fone / Fax: +55 11 3091-7805
www.fmvz.usp.br

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

DECLARAÇÃO

Maria Cristina Thomaz, natural de Jaboticabal/ SP, solteira, zootecnista, portadora do RG nº 9.763.188-7 e do CPF 029.764.488-25, residente e domiciliado na cidade de Jaboticabal/ SP e comarca de, Via de acesso "Prof. Dr. Paulo Donato Castellane", Km 5, DECLARO que, a Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Unesp - Jaboticabal/ SP, tem interesse em participar do projeto e afirmo que estou ciente das necessidades infraestruturais demandadas pelo projeto. Declaro outrossim que, no caso de aprovação deste projeto e durante a vigência do respectivo contrato, o pesquisador e o grupo de pesquisadores participantes do projeto terão todo o apoio institucional necessário para sua realização, conforme previamente acordado com o pesquisador responsável. Em contrapartida aos recursos que serão recebidos para a execução do projeto, a Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Unesp - Jaboticabal/ SP oferece ao pesquisador e ao grupo de pesquisa participante do projeto, espaço físico para a adequada instalação e operação do(s) equipamento(s) solicitado(s), permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados, etc) e acesso a todos os serviços (técnicos de laboratórios, administrativo, de importação, etc) disponíveis na instituição e relevantes para sua execução.

Jaboticabal, Agosto de 2014.

Maria Cristina Thomaz
Cargo/Função – Dirigente
CPF 029.764.488-25

Maria Cristina Thomaz
UNESP - Câmpus de Jaboticabal
DIRETORA

Por este instrumento manifestamos nossa plena concordância em participar do Projeto apresentado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, em atendimento a Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014.

Atenciosamente,

NOME: Mirela Tinucci Costa
PESQUISADORA: Medicina Veterinária
CPF: 022973488-00

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal - SP - Brasil
Tel. 16 3209 2600 - fax 16 3202 4275 www.fcav.unesp.br

NOME: Carolina Franchi João
PESQUISADORA: Medicina Veterinária
CPF: 044964796-05

NOME: Joice Lara Maia Faria
PESQUISADORA: Medicina Veterinária
CPF: 046158506-54

NOME: Aleksandro Scafer da Silva
PESQUISADOR: Medicina Veterinária
CPF: 001980690-65

NOME: Thiago Demarchi Munhoz
PESQUISADOR: Medicina Veterinária
CPF: 299405258-00

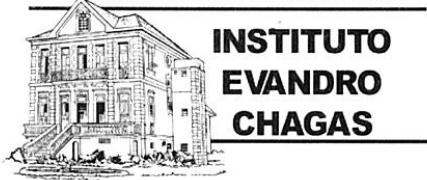
NOME: Giovanni Vargas Hernández
PESQUISADOR: Medicina Veterinária
CPF: 23295075859

NOME: Nazilton de Paula Reis Filho
PESQUISADOR: Medicina Veterinária
CPF: 368.889.628-90

NOME: Rafaela Bortolotti Viéra
PESQUISADORA: Medicina Veterinária
CPF: 362.065.548-05

NOME: Vanessa Yuri Funai
PESQUISADORA: Medicina Veterinária
CPF: 371.652.268-69

MS - SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE



Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

D E C L A R A Ç Ã O

WYLLER ALENCAR DE MELLO, mineiro, casado, biomédico, portador de cédula de identidade nº 1365715 – SSP/PA, CPF 057.240.232-53, residente e domiciliado à Travessa São Pedro, 638 – Ed. Central – Ap. 303 – Batista Campos, Belém, Pará, declaro o interesse do Instituto Evandro Chagas (IEC) e estou ciente das necessidades infra-estruturais demandadas pelo projeto. Declaro, outrossim, que, no caso de aprovação deste projeto e durante a vigência do respectivo contrato, o pesquisador e o grupo de pesquisa participantes do projeto terão todo o apoio institucional necessário para sua realização, conforme previamente acordado com o pesquisador responsável. Em contrapartida aos recursos que serão recebidos para a execução do projeto, o IEC oferece ao pesquisador e ao grupo de pesquisa participante do projeto, espaço físico para a adequada instalação e operação do(s) equipamento(s) solicitado(s), permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados, etc.) e acesso a todos os serviços (técnicos de laboratórios, administrativo, de importação, etc.) disponíveis na instituição e relevantes para sua execução.

Ananindeua/Pará, 03 de setembro de 2014

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Wyller Alencar de Mello".

WYLLER ALENCAR DE MELLO

Diretor do Instituto Evandro Chagas – Substituto / SVS/MS

Por este instrumento manifestamos nossa plena concordância em participar do projeto apresentado pelo Prof.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Klena Sarges Marruaz da Silva".
Klena Sarges Marruaz da Silva
Coordenador do Subprojeto 27
CPF: 566.401.295-15

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Edivaldo Herculano Corrêa de Oliveira".
Edivaldo Herculano Corrêa de Oliveira
Coordenador do Subprojeto 4
CPF: 318.888.012-04

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Carlos Jorge Costa Faro".
Carlos Jorge Costa Faro
Diretor Centro Nacional de Primatas
CPF: 083.163.502-97

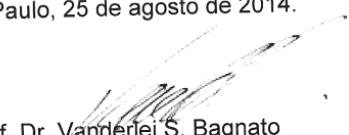


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
AGÊNCIA USP DE INOVAÇÃO

DECLARAÇÃO

Eu, Prof. Dr. Vanderlei S. Bagnato, declaro para os devidos fins que a Agência USP de Inovação dará apoio às atividades de proteção da propriedade intelectual e transferência das tecnologias geradas no âmbito do Projeto apresentado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, em atendimento a Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014.

São Paulo, 25 de agosto de 2014.

Prof. Dr. 
Coordenador



Av. Torres de Oliveira, 76
Jaguaré – São Paulo – SP – CEP: 05347-902
+55 11 3091 4495 ou +55 11 3091 4165
www.inovacao.usp.br dir-inovacao@usp.br



OF. N° 108/2014 DIR. FIPASE

Ribeirão Preto, 27 de agosto de 2014.

Ilmo.Sr.

Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas

Prezado Professor,

A Fundação Instituto Polo Avançado da Saúde de Ribeirão Preto - FIPASE manifesta seu apoio ao projeto do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-Tronco e Terapia Celular- INCTC, sob a coordenação do Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas, a ser submetido à chamada do edital INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs 16/2014.

A FIPASE, como entidade gestora do Supera Parque de Inovação e Tecnologia de Ribeirão Preto, no qual está instalada a Supera Incubadora de Empresas de Base Tecnológica, e como participe da governança do Arranjo Produtivo Local da Saúde de Ribeirão Preto e Região (APL Saúde), dará o suporte necessário para o estabelecimento de parcerias com empresas tanto da incubadora quanto do APL, que atuam nos segmentos de biotecnologia, fármacos, cosméticos e saúde animal.

Com minhas cordiais saudações,


Antonio Adilton Oliveira Carneiro
Diretor Presidente da FIPASE

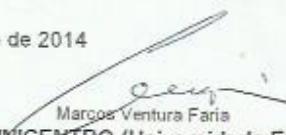
FUNDAÇÃO INSTITUTO PÓLO AVANÇADO DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO
Av. Dra. Nadir Aguiar, nº 1805, Paulo Gomes Romeo, Ribeirão Preto - SP, CEP 14.056-680
Tel.: (16) 3602-0735 / 3911-3250 – www.fipase.org.br fipase@fipase.org.br

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

DECLARAÇÃO

Marcos Ventura Faria, casado, professor, portador do RG nº 18991740-SSP/SP e do CPF 086541978-70, residente e domiciliado na cidade de Guarapauva-PR, Rua Pedro Siqueira 1810 apto 402, DECLARO que a UNICENTRO tem interesse em participar do projeto e afirmo que estou ciente das necessidades infraestruturais demandadas pelo projeto. Declaro outrossim que, no caso de aprovação deste projeto e durante a vigência do respectivo contrato, o pesquisador e o grupo de pesquisadores participantes do projeto terão todo o apoio institucional necessário para sua realização, conforme previamente acordado com o pesquisador responsável. Em contrapartida aos recursos que serão recebidos para a execução do projeto, a UNICENTRO oferece ao pesquisador e ao grupo de pesquisa participante do projeto, espaço físico para a adequada instalação e operação do(s) equipamento(s) solicitado(s), permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados, etc) e acesso a todos os serviços (técnicos de laboratórios, administrativo, de importação, etc) disponíveis na instituição e relevantes para sua execução.

Guarapauva, 29 de setembro de 2014


Marcos Ventura Faria

Pro-Reitor de Pesquisa-UNICENTRO (Universidade Estadual do Centro-Oeste)
CPF 086541978-70

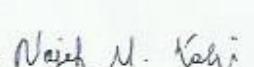
Prof. Dr. Marcos Ventura Faria
PRO-REITOR DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
PORT. 354/2014-GR/UNICENTRO

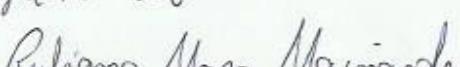
Por este instrumento manifestamos nossa plena concordância em participar do Projeto apresentado pelo Prof. Dimas Tadeu Covas, em atendimento a Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014.

Atenciosamente,

NOME PESQUISADOR David Livingstone Alves Figueiredo

CPF 19146772855

NOME PESQUISADOR Najeh Maissar Khalil: 
CPF 80445195053

NOME PESQUISADOR Rubiana Mara Mainardes 

Anexo II - Anuênciâ Formal dos Colaboradores Internacionais



Knowledge to Go Places
Gerrit J. Bouma, Ph.D.

Animal Reproduction and Biotechnology Laboratory, Department of Biomedical Sciences,
College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences
Fort Collins, Colorado 80523-1683,
Phone: (970) 491-8738, Fax: (970) 491-3557
<http://www.cvmb.colostate.edu/bms/arbl.htm>

August 27, 2014

To Whom It May Concern:

This letter is to declare that I, Gerrit J. Bouma, Dutch citizen and US permanent resident, am greatly interested and agree to participate and collaborate with the research proposed by Professor Dimas Tadeu Covas for the "Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014.

As a collaborator, I am happy to help any way I can providing any support necessary for the successful execution and completion of the proposed studies. As you know research in my laboratory at Colorado State University focuses on the cellular and molecular biology of ovarian development and function, and new forms for cell-to-cell communication involving cell secreted vesicles and non-coding RNAs. Our lab has extensive experience in a variety of molecular and cellular techniques, including gene expression assays and PCR cloning, protein analyses, and will assist in the proposed project as necessary. I look forward to our collaboration on this innovative and exciting project.

Kind Regards,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "GJ Bouma".

Gerrit J. Bouma, Ph.D.
Associate Professor
Department of Biomedical Sciences
Colorado State University



Faculté de médecine vétérinaire
Centre de recherche
en reproduction animale (CRRA)

August 28, 2014

To whom it may concern,

Name: Lawrence C. Smith

Citizenship: Canada

Profession: Full Professor

I declare my interest and agreement to participate in the research proposed by Professor Dimas Tadeu Covas for the "Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs no 16/2014", providing scientific collaboration whenever relevant to the execution of the proposed experiments.

Sincerely,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Lawrence C. Smith'.

Lawrence C Smith DVM MSc PhD
Canada Research Chair in Animal Cloning and Stem Cells
Professor in Veterinary Biomedicine
Centre de recherche en reproduction animale
Faculté de médecine vétérinaire
University of Montreal
3200 Sicotte
Saint-Hyacinthe PQ
Canada J2S 7C6
Tel: (450) 773 8521 (8463)
Fax: (450) 778 8103
email: smithl@medvet.umontreal.ca
web: www.medvet.umontreal.ca/crra/

C.P. 5000
Saint-Hyacinthe QC J2S 7C6

Téléphone : (450) 773-8521
Télécopieur : (450) 778-8103

www.medvet.umontreal.ca/orra



INTERNATIONAL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY

Direct all correspondence to:
Luiz F Zerbini, Ph.D.
Group Leader Cancer Genomics
Wernher and Beit Building (South)
UCT Campus, Anzio Road
Observatory 7925
Cape Town, South Africa

Tel: +27-21-6507627
Fax: +27-216507717
E-mail: luiz.zerbini@icgeb.org

Cape Town August 25th 2014

To: Instituto Nacional de Ciéncia e Tecnologia (INCT), Ministério da Ciéncia e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), CAPES and FAPESP

RE: Collaboration letter

I am very excited about joining collaborative efforts on Dr. Patricia Cristina Baleeiro Beltrão Braga's research proposal that is being submitted together with Dr. Dimas Tadeu Covas, Faculdade de Medicina/USP Ribeirão Preto to the INCT-MCTI/CNPq/CAPES/FAPs no. 16/2014 entitled "*Correlação entre o fenótipo de câncer de próstata e células-tronco: identificação e caracterização das células-tronco cancerígenas em amostras de câncer de próstata*". As has been the case for many years, I am well aware of Dr. Braga's excellent work that relates to stem cell research. Dr. Braga has put together an innovative research proposal that integrates cancer stem cells and molecular biology with translational research which is uniquely suited to the study of prostate cancer.

I would be delighted to serve as a collaborator on her proposed research. My group conducts investigations in various aspects of cancer research and drug development with a particular focus on cell signalling, genomic and animal models. Research projects in my laboratory ranges from very basic scientific questions about the mechanisms of prostate cancer development and progression to highly translational projects. As the ICGEB Group Leader Cancer Genomics laboratory, I will make our center facilities and tumor samples available for Dr. Braga's project and for further analysis of her experiments. I am happy to provide him with the necessary expertise in order to expedite her research efforts.

I believe Dr. Braga's research project is important, feasible, and consistent with the goals of the INCT-MCTI/CNPq/CAPES/FAPs.

I look forward to a very productive collaboration.
Sincerely yours,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Luiz F Zerbini".

Luiz F Zerbini, Ph.D.
Group Leader Cancer Genomics
International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)
Wernher and Beit Building (South)
Anzio Road, Observatory 7925
Cape Town, South Africa
Tel: +27-21 650 7627
Fax: +27-21 650 7707
Email: Luiz.Zerbini@icgeb.org
www.icgeb.org
www.icgeb.org/cancer-genomics.html

Rodrigo A. Panepucci, PhD
Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto
Rua Tenente Catão Roxo, 2501
14051-140 Ribeirão Preto - São Paulo
BRAZIL

TO WHOM IT MAY CONCERN

In reference to the project entitled "Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-Tronco e Terapia Celular no Câncer", to be submitted by Prof. Dimas Tadeu Covas, University of São Paulo, Brazil, under the "Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs n16/2014", I hereby wish to confirm my interest and willingness to participate in the research activities proposed.

The "Functional Genomics and RNA-based Therapeutics" laboratory at the Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC, Coimbra, Portugal), of which I am responsible, is equipped with a platform of state-of-the-art instrumentation and high quality reagents to perform genome-wide siRNA and microRNA screenings.

Prior to establishing the laboratory in Portugal, I was responsible for the setting-up of the High-Throughput Screening facility at the International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB, Trieste, Italy), for coordinating the different screening projects with intra- and extra-mural investigators, and for supervising all the activities performed therein (from 2008 to 2014).

The contribution of the "Functional Genomics and RNA-based Therapeutics" laboratory in the framework of this project will focus on supporting the research group coordinated by Dr. Rodrigo A. Panepucci in research activities related to high-throughput and high-content screening, by sharing our accumulated expertise, providing access to the screening platform and creating opportunities for training to facilitate transfer of the technology.

In particular, we plan to perform microRNA screenings to identify microRNA mimics and/or inhibitors with anti-tumoral and anti-metastatic activity, using high-content fluorescence microscopy-based assays.

Coimbra, August 28th 2014



Miguel Mano, PhD
Group Leader, Functional Genomics and RNA-based Therapeutics
Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC)
University of Coimbra
PORTUGAL



Marcos de Lima, M.D.
Professor of Medicine
Director, Stem Cell Transplant Program
University Hospitals Case Medical Center
11100 Euclid Avenue/SCC 1015
Cleveland OH 44106
Phone: 216 844 0130
Fax: 216 844 1256

August 28, 2014

Dr. Rodrigo T. Calado
Associate Professor of Medicine
University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine
Ribeirão Preto, SP, Brazil

Dear Dr. Calado,

Thank you for your kind invitation to be a collaborator in your research project entitled National Institute of Science and Technology on Stem Cells and Cell Therapy in Cancer (Proposal INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014).

I will be happy to collaborate on the development of pre-clinical and clinical studies on the use of hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in the treatment of hematologic cancers. We are particularly interested in intra-bone mesenchymal stromal cell injection in myelodysplastic syndromes. The laboratory infrastructure at your institution will be of significant value in the development of these projects.

I look forward to hearing that the application has been funded.

Sincerely yours,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marcos de Lima, MD'.

Marcos de Lima, MD

Among the nation's leading academic medical centers, University Hospitals Case Medical Center is the primary affiliate of Case Western Reserve University School of Medicine, a nationally recognized leader in medical research and education.



Knowledge to Go Places

Animal Reproduction and
Biotechnology Laboratory

Department of Biomedical Sciences
1683 Campus Delivery
Fort Collins, Colorado 80523-1683
(970) 491-3456
FAX: (970) 491-3557

August 27, 2014

To whom it may concern:

I, George Seidel, a professor at Colorado State University and citizen of the United States of America, declare my interest and agreement to participate in the research proposed by Professor Dimas Tadeu Covas for the "Chamada INCT-MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014, providing scientific collaboration whenever relevant to the execution of the proposed experiments.

I am particularly interested in helping with Subproject 1.7 that concerns miRNA associated with EVs and being studied by Dr. Juliano da Silveira.

Sincerely,

A handwritten signature in blue ink that reads "George Seidel".

George E. Seidel, Jr.
University Distinguished Professor
Department of Biomedical Sciences



Beth Israel Deaconess
Medical Center

A teaching hospital of
Harvard Medical School

August 26, 2014

Towia A. Libermann,
Ph.D.

Director,
BIDMC Genomics,
Proteomics,
Bioinformatics and
Systems Biology Center

Director,
DF/HCC Cancer
Proteomics Core

Associate Professor
of Medicine
Harvard Medical School

Div. of Interdisciplinary
Medicine and
Biotechnology



Instituto Nacional de Ciéncia e Tecnologia (INCT),
Ministério da Ciéncia e Tecnologia,
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico (CNPq), CAPES and FAPESP

RE: Collaboration letter

I would like to express my strongest support for the research proposal of Dr. Patrícia Cristina Baleeiro Beltrão Braga's that is being submitted together with Dr. Dimas Tadeu Covas, Faculdade de Medicina/USP Ribeirão Preto to the INCT-MCTI/CNPq/CAPES/FAPs no. 16/2014 entitled "*Correlação entre o fenótipo de câncer de próstata e células-tronco: identificação e caracterização das células-tronco cancerígenas em amostras de câncer de próstata*". I am well aware of Dr. Braga's excellent work that relates to stem cell research. Dr. Braga has put together an innovative research proposal that integrates cancer stem cells and molecular biology with translational research which is uniquely suited to the study of prostate cancer.

I would be delighted to serve as a collaborator on this proposed research project as it builds on my own research with cancer genomics. I will be able to offer my expertise in exome sequencing analysis in order to help in the successful completion of the proposed project.

My lab at the Beth Israel Deaconess Medical Center focuses on both basic science and translational research with a particular focus on genomics, proteomics, and bioinformatics. We are applying various cutting edge technologies for proteomics, transcriptome and genome analysis in order to define and compare protein and gene profiles and genomic DNA in different types of cancer. Moreover, we correlate protein and gene profiles and mutations with biological activities and disease, defining the molecular level of the disease and predicting the clinical outcome and response to therapy.

As a research scientist and an experienced reviewer of research proposals, I believe this research project is important, feasible, and consistent with the goals of the INCT-MCTI/CNPq/CAPES/FAPs.

I look forward to a very productive work together.

Sincerely Yours,

Towia A. Libermann PhD
Associate Professor of Medicine
Director, BIDMC Genomics and Proteomics Center and
DF/HCC Cancer Proteomics Core
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School

Research North
99 Brookline Ave, Room 380C
Boston, MA 02115

(617) 667-0760 phone
(617) 667-0891 fax
tliberma@bidmc.harvard.edu

Affiliated with Joslin Clinic | A Research Partner of Dana-Farber/Harvard Cancer Center | Official Hospital of the Boston Red Sox



Animal Reproduction and Biotechnology Laboratory
Department of Biomedical Sciences
1683 Campus Delivery
Fort Collins, Colorado, 80523

August 27, 2014

To whom it may concern,

Name: Quinton Winger
Citizenship: United States
Profession: Associate Professor

I declare my interest and agreement to participate of the research proposed by Professor Dimas Tadeu Covas for the "Chamada INCT - MCTI/CNPq/CAPES/FAPs nº 16/2014, providing scientific collaboration whenever relevant to the execution of the proposed experiments.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "QW".

Quinton Winger
Associate Professor
Animal Reproduction and Biotechnology Laboratory
Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA
quinton.winger@colostate.edu (970) 491-7702

September 3, 2014

Prof. Dimas Tadeu Covas
Full Professor of Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
Universidade de São Paulo (FMRP/USP)
President Director of Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto
Av. Tenente Catão Roxo, 2501
14051-150 Ribeirão Preto, SP
Brazil

Dear Professor Dimas T. Covas,

It is with great pleasure and excitement that I accept your kind invitation to serve as a collaborator on the Project from CNPq Edital N°16/2014 entitled "National Institute of Science and Technology".

As you know we have a great deal of experience in the area of understanding the development and function of antibody-producing B lymphocytes and dendritic cells. Our group studies antibodies and antibody gene diversification reactions including germinal centers and activation induced cytidine deaminase (AID). Our laboratory has defined the mechanism by which AID mediates class switch recombination and chromosome translocation in germinal centers. We have developed techniques that allow direct visualization of germinal center B cell selection *in vivo*, and have used those techniques to define the mechanisms that mediate selection. In addition, we used molecular cloning techniques to examine human B cell development in normal individuals and patients infected with HIV. Our antibody cloning efforts have revealed the extent of autoreactivity in normal B cell development and the breadth of the anti-HIV antibody response in humans.

Please don't hesitate to contact me for any further questions.



Michel C. Nussenzweig, M.D., Ph.D.

Michel C. Nussenzweig
Investigator
Zanvil A. Cohn and
Ralph M. Steinman Professor

The Rockefeller University
1230 York Avenue, New York, New York 10065
212-327-8067 • Fax 212-327-8370 • nussen@rockefeller.edu

UNIVERSITY ofGUELPH

ONTARIO VETERINARY COLLEGE
Department of Biomedical Sciences

September 1, 2014

To Whom It May Concern

I, William Allan King, am a professor and Canada Research Chair in Animal Reproductive Biotechnology at the University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada. This letter is to express my willingness to collaborate with Professor Dimas Tadeu Covas, participate in research and, where appropriate, provide technical expertise and training in conjunction with his grant application submitted to "Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs no 16/2014.

My laboratory is located in the Reproductive Health and Biotechnology Laboratory in the Ontario Veterinary College of the University of Guelph. The main focus of research in my laboratory is related to fertility and embryo development with an emphasis on genetic mechanisms that cause embryo loss and reproductive failure. I have had several successful research collaborations and scientific exchanges that have resulted in scientific publications with colleagues at Sao Paulo State's Faculty of Veterinary Medicine in Pirassununga and look forward to continuing collaboration with the University of Sao Paulo.

Please do not hesitate to contact me should you require further information.

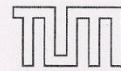
Sincerely,



W. Allan King PhD
Professor and Canada Tier 1 Research Chair



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Klinik für Hämatologie u. Int. Onkologie
Klinikum rechts der Isar · 81664 München

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
Ministerio da Ciência e Tecnologia
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico (CNPq), CAPES and
FAPESP

**Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts**

III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Univ.-Prof. Dr. Ch. Peschel

Ismaninger Straße 22
81675 München
E-Mail: name@lrz.tum.de
Tel.: (089) 41 40 – 41 10
Fax: (089) 41 40 – 48 79

Prof. em. Dr. Hans-Joachim Kolb
Hämatologische Tagesklinik
Tel.: 089 4140 4106
Fax.: 089 4140 6646
e-mail: H-J.Kolb@lrz.tum.de

Letter of Collaboration

I would like to declare my profound interest in the translational project proposed by Prof. Dimas Tadeu Covas for the "Chamada INCT – MCTI/CNPq/CAPES/FAPs no 16/2014. I am grateful for the invitation to collaborate and I am supporting the project to my best possibilities.

I am Professor Emeritus of the University of Munich and former head of the stem cell transplantation unit and the transplantation research group of Helmholtz Zentrum Muenchen. Presently I am working as consultant at the Technical University of Munich and Klinikum Muenchen GmbH. Moreover I am consulting a translational research group of the Department of Pediatrics at the Technical University and Veterinary Faculty of the University of Munich. My scientific interest is cellular therapy of malignancy in the context of stem cell transplantation.

I am looking forward to the collaboration of this most exciting project of cellular therapy.

Sincerely yours

Prof. em. Dr. med. Hans-Joachim Kolb
Senior Consultant

Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Reiner Gradinger
(Ärztlicher Direktor, Vorsitzender)
Dr. Philipp Ostwald
(Kaufmännischer Direktor)
Anette Thoke-Colberg
(Pflegedirektorin)
Univ.-Prof. Dr. M. Henningsen
(Dekan)

Bankverbindung:
Bayer. Landesbank Girozentrale
Kto-Nr. 20 272
BLZ 700 500 00

Anexo III - Equipe

Nome	Função
Edson Giuliani Ramos Fernandes	Pós-doutorando
Fabiana Fernandes Bressan	Pós-doutorando
Idelma Aparecida Alves Terra	Pós-doutorando
Iêda Maria Martinez Paino	Pós-doutorando
Jaqueleine Pérola de Souza	Pós-doutorando
Juliana Cancino Bernardi	Pós-doutorando
Patrícia Franklin Mayrink Nogueira	Pós-doutorando
Raquel de Melo Alves Paiva	Pós-doutorando
Roberta Machado Ferreira Saran	Pós-doutorando
Tathiane Maistro Malta	Pós-doutorando
Thiers Massami Uehara	Pós-doutorando
Virgínia Mara de Deus Wagatsuma	Pós-doutorando
Bruna Rodrigues Muys	Doutorando
Bruno Braga Sangiorgi	Doutorando
Camilo Arturo Suarez Ballesteros	Doutorando
Danuta Carolina Sastre Pacheco	Doutorando
Fabrício Aparecido dos Santos	Doutorando
Fernanda Gutierrez Rodrigues	Doutorando
Flávia Sacilotto Donaires	Doutorando
Helder Teixeira de Freitas	Doutorando
Henrique Antonio Mendonça Faria	Doutorando
Ildercílio Mota de Souza Lima	Doutorando
Júlia Teixeira Cottas de Azevedo	Doutorando
Juliano Rodrigues Sangalli	Doutorando
Leonardo Campos Zanelatto	Doutorando
Lilian Maria Pessôa da Cruz Centurion	Doutorando
Lucas Coelho Marliére Arruda	Doutorando
Lucas Eduardo Botelho de Souza	Doutorando
Luciana Ribeiro Jarduli	Doutorando
Luciana Senna Simões	Doutorando
Luíza Ferreira de Araújo	Doutorando
Pedro Henrique Padilha	Doutorando
Pedro Ratto Lisboa Pires	Doutorando

Nome	Função
Rafael Vilar Sampaio	Doutorando
Rodolfo Bortolozo Serafim	Doutorando
Rodrigo da Silva Nunes Barreto	Doutorando
Valéria Spolon Marangoni	Doutorando
Vitor Leão	Doutorando
Ádamo Davi Diogenes Siena	Mestrando
Adriana Queiroz Arantes	Mestrando
Ana Júlia Bandeira Machry	Mestrando
Ana Paula Nunes Rodrigues Alves	Mestrando
Carolina Habermann Macabelli	Mestrando
Cristina Tavares Leal	Mestrando
Fernanda Borges da Silva	Mestrando
Gustavo Borges	Mestrando
Isabela Ichihara de Barros	Mestrando
Jaqueleine Cristina Fernandes	Mestrando
Jessica Rodrigues Plaça	Mestrando
Juliana Bernardes Elias Dias	Mestrando
Laís Canniatti Brazaca	Mestrando
Laís Ribovski	Mestrando
Maria Florencia Tellechea	Mestrando
Renata Scopim Ribeiro	Mestrando
Adilson Kleber Ferreira	Outros
Ana Carolina Franco Ferreira	Outros
Bárbara Amélia Aparecida Santana-Lemos	Outros
Celso Teixeira Mendes Junior	Outros
Cristina Ribeiro de Barros Cardoso	Outros
Elaine Teresinha Faria de Sousa	Outros
Emerson Takeshi Urushibata	Outros
Erick da Cruz Castelli	Outros
Fabrício César Dias	Outros
Israel Tojal Da Silva	Outros
Michel Platini Caldas de Souza	Outros
Patricia Cruz Bergami-Santos	Outros
Ricardo Alexandre de Azevedo	Outros
Salomão Dória Jorge	Outros

Nome	Função
Simon Gert Coetzee	Outros
Thaís Cristine Arns	Outros
Thaís Sarraf Sabedot	Outros
Vinicius Moreno Godoi	Outros
Adriana Aparecida Marques	Técnico de Laboratório
Amelia Goes de Araujo	Técnico de Laboratório
Anemari Ramos Dinarte dos Santos	Técnico de Laboratório
Greice Andreotti de Molfetta	Técnico de Laboratório
Josiane Lilian dos Santos Schiavinato	Técnico de Laboratório
Marcelo Gomes de Paula	Técnico de Laboratório

Anexo IV – Experiência na Formação de Pessoal Qualificado – Orientações Concluídas no período de vigência do INCTC (2008-2014)

MESTRADO					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	País
Carlos Eduardo Ambrósio	Atanasio Serafim Vidane	2012	Doutorando	CAPES	Brasil
Carlos Eduardo Ambrósio	Fabio Sergio Cury	2012	Doutorando	FAPESP	Brasil
Carlos Eduardo Ambrósio	Helena Debiazi Zomer	2013	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia	USP/Pirassununga	Brasil
Carlos Eduardo Ambrósio	Juliana Barbosa Casals	2011	Doutoranda	FZEA (USP)	Brasil
Carlos Eduardo Ambrósio	Natalia Juliana Nardelli Gonçalves	2011	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Everton de Brito Oliveira Costa	2012	Doutorando	CAPES	2012
Dimas Tadeu Covas	Lilian Figueiredo Moreira	2009	Doutoranda	CAPES	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Lucas Eduardo Botelho de Souza	2012	Doutorando	CAPES	Brasil
Eduardo Antonio Donadi	Daiani Cristina Cilia Alves	2010	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Ana Paula Alencar de Lima Lange	2011	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Mariana Tereza de Lira Benicio	2011	Doutoranda	CAPES	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Patricia Aparecida de Assis	2010	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Fabiola Attié de Castro	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	2008	Professora Coordenadora	Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos	Brasil
Fabiola Attié de Castro	Livia Gonzaga Moura	2012	Atua na área da Biologia celular e molecular	FCFRP-USP	Brasil
Fabiola Attié de Castro	Sandra Mara Burin	2011	Doutoranda	CAPES	Brasil
Fabiola Traina	João Agostinho Machado Neto	2011	Doutorando	FAPESP	Brasil
Fabiola Traina	Renata Scopim Ribeiro	2014	Doutoranda	CAPES	Brasil
Fabiola Traina	Ana Paula Nunes Alves	2014	Em processo seletivo para doutorado	CAPES	Brasil
Flavio Vieira Meirelles	Gabriella Mamede Andrade	2014	Doutoranda	FZEA-USP	Brasil
Flavio Vieira Meirelles	Juliano Rodrigues Sangalli	2012	Doutorando	FZEA-USP	Brasil
Flavio Vieira Meirelles	Lais Vicari de Figueiredo Pessoa	2012	Doutoranda	FZEA-USP	Brasil
Flavio Vieira Meirelles	Rodrigo da Silva Nunes Barreto	2011	Doutorando	CAPES	Brasil
José Alexandre Marzagão Barbuto	Rodrigo Nalio Ramos	2009	Doutorando	CNPQ	Brasil
Kamilla Swietch Antonietto	Rafael Tagé Biaggio	2014	Doutorando	FAPESP	Brasil
Kelen Cristina Ribeiro Malmegrin de Farias	Luciana Ribeiro Jarduli	2013	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Kelen Cristina Ribeiro Malmegrin de Farias	Ana Elisa Teofilo Saturi	2011	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Kelen Cristina Ribeiro Malmegrin de Farias	Julia Teixeira Cottas de Azevedo	2013	Doutoranda	USP/RP	Brasil
Kelen Cristina Ribeiro Malmegrin de Farias	Kalil William Alves de Lima	2013	Doutorando	Departamento de Farmacologia da FMRP/USP	Brasil
Kelen Cristina Ribeiro Malmegrin de Farias	Lucas Coelho Marlière Arruda	2013	Doutorando	FAPESP	Brasil
Lewis Joel Greene	Ana Carolina Humanes	2010	Doutoranda	CNPq	Brasil
Lewis Joel Greene	Germano Aguiar Ferreira	2008	Pesquisador	Centro de Química de Proteínas Hemicentro do Hospital Das Clínicas da FMRP-USP	Brasil
Lygia da Veiga Pereira	Joana Carvalho M. Mello	2010	Doutoranda	FAPESP	Brasil

MESTRADO					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	País
Maria Angélica Miglino	Alvaro Carlos Galdos Riveros	2009	Professor junto à Faculdade Anhanguera	Curso de Farmácia-Brasília-DF	Brasil
Maria Angélica Miglino	Dayane Alcântara	2010	Doutoranda	FMVZ-USP	Brasil
Maria Angélica Miglino	Marcio Nogueira Rodrigues	2009	Doutorando	FMVZ-USP	Brasil
Maria Angélica Miglino	Carolina Costola de Souza	2010	Doutoranda	CAPES	Brasil
Maria Angélica Miglino	Carlos Alberto Palmeira Sarmento	2009	Professor	Faculdade de Ensino e Cultura Pio X e Coordenador da Vigilância Sanitária do Município de Lagarto-SE	Brasil
Patricia Cristina Baleeiro Beltrão Braga	Fabiele Baldino Russo	2010	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Rodrigo Alexandre Panepucci	Carolina Dias Carlos	2011	Biomédica	Hospital do Câncer de Barretos	Brasil
Rodrigo Alexandre Panepucci	Ildercilio Mota de Souza Lima	2013	Doutorando	FAPESP	Brasil
Rodrigo Alexandre Panepucci	Josiane Lilian dos Santos Schiavinato	2011	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Fernanda Gutierrez Rodrigues	2014	Doutoranda	CAPES	Brasil
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Leonardo Campos Zanelatto	2013	Doutorando	Capes	Brasil
Simone Kashima Haddad	Katia Kaori Otaguiri	2013	Doutoranda	CAPES	Brasil
Simone Kashima Haddad	Mariana Tomazini Pinto	2011	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Simone Kashima Haddad	Tathiane Maistro Malta Pereira	2009	Pós Doutoranda	FAPESP	Brasil
Valtencir Zucolotto	Valéria Spolon Marangoni	2010	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Valtencir Zucolotto	Camilo Suarez	2012	Doutorando	CAPES	Brasil
Valtencir Zucolotto	Jaciara Cássia de Carvalho Santos	2012	Doutoranda	Capes	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Bruna Rodrigues Muys	2013	Doutoranda	FAPESP	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Carolina Arruda de Faria	2011	Doutoranda	CNPq	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Leonardo Rippel Salgado	2009	Doutorando	CNPq	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Luiza Ferreira de Araújo	2013	Doutoranda	CAPES	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Nathalia Moreno Cury	2012	Doutoranda	CAPES	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Rodrigo Guarisch Mattos Amaral de Sousa	2012	Doutorando	FAPESP	Brasil

DOUTORADO					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	Pais
Dimas Tadeu Covas	Andrielle de Castilho Fernandes	2011	Pós Doutoranda	CAPES	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Jorge Luiz Curado Siufi	2009	Docente	Faculdade Estácio de Sá e membro do núcleo docente estruturante	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Maristela Delgado Orellana	2014	Vínculo Empregatício	Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto	Brasil
Eduardo Antonio Donadi	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	2013	Professora Coordenadora	Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos	Brasil
Eduardo Antonio Donadi	Juliana Navarro Ueda Yaochite	2014	Doutoranda-Programa de Imunologia Básica e Aplicada	FMRP-USP	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Antonio Roberto Lucena de Araújo	2012	Pós Doutorando	FAPESP	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Guilherme Augusto Silva dos Santos	2009	Professor de Medicina III	Unaerp	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Hamilton Luiz Gimenes Teixeira	2009	Pós Doutorando	FCFRP-USP	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Mirela de Barros Tamarozzi	2009	Pesquisadora Bolsista	Invent Biotecnologia - Incubadora Supera	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Priscila Santos Scheucher	2010	Pós Doutoranda	FAPESP	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Rafael Henrique Jacomo	2010	Membro e Orientador	Membro do Consórcio Internacional em Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL) e orientador do programa de pós-graduação em ciências médicas da Faculdade de Medicina da UnB	Brasil
Fabiola Attié de Castro	Aline Fernanda Ferreira	2012	Pós Doutorado Júnior	CNPq	Brasil
Fabiola Attié de Castro	Raquel Tognon Ribeiro	2011	Professora Adjunta	Universidade Federal de Juiz de Fora,/Campus Avançado Governador Valadares - Departamento de Farmácia	Brasil
Fabíola Traina	Marina Pereira Colella	2013	Vínculo Empregatício/Médica	UNICAMP/Campinas	Brasil
Flávio Vieira Meirelles	Fabiana Fernandes Bressan	2013	Pós Doutoranda	FZEA-USP	Brasil
Flávio Vieira Meirelles	Jose Rodrigo Valim Pimentel	2010	Pós Doutorando	FZEA-USP	Brasil
Lewis Joel Greene	Alana Maria Cerqueira de Oliveira	2011	Pós Doutoranda	CNPq	Brasil
Lewis Joel Greene	Carolina Hassibe Thome	2011	Pós Doutoranda	FAPESP	Brasil
Lewis Joel Greene	Germano Aguiar Ferreira	2013	Pesquisador	Centro de Química de Proteínas	Brasil
Lewis Joel Greene	Gisele Guicardi Tomazella	2009	Pós Doutoranda	Universidade de Oslo	Oslo
Lewis Joel Greene	Lucas Oliveira Sousa	2013	Atualmente complementa os resultados obtidos em seu doutorado e estende as análises dos efeitos da redução dos níveis da proteína SET em linhagens celulares e amostras de pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Centro Química Proteínas	Brasil
Lygia da Veiga Pereira	Gustavo Ribeiro Fernandes	2013	Vínculo Empregatício	Fundação Antônio Prudente, Hospital AC Camargo	Brasil
Marco Antonio Zago	Ana Cristina Silva Pinto	2011	Vínculo Empregatício/Médica	Fundherp	Brasil

DOUTORADO					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	Pais
Marco Antonio Zago	Felipe Saldanha de Araujo	2010	Professor Adjunto-II	Curso de Farmácia da Universidade de Brasília	Brasil
Marco Antonio Zago	Francisco de Paula Careta	2011	Pós Doutorando	FAPESP	Brasil
Marco Antonio Zago	Lucila Habib Bourguignon Oliveira	2013	Docente	Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba	Brasil
Marco Antonio Zago	Manuela Ramos Barbieri	2009	Vínculo Empregatício	NESCA (Departamento de Pediatria e Puericultura da UFRGS e FMRP)	Brasil
Marco Antonio Zago	Rodrigo Haddad	2009	Professor e Coordenador Adjunto I	Universidade de Brasília UNB/FCE e do Curso de Farmácia da UNB/FCE	Brasil
Maria Angélica Miglino	André Luiz Rezende Franciolli	2012	Técnico de Anatomia	FMVZ-USP	Brasil
Maria Angélica Miglino	Carlos Alberto Palmeira Sarmento	2009	Professor	Faculdade de Ensino e Cultura Pio X e Coordenador da Vigilância Sanitária do Município de Lagarto-SE	Brasil
Maria Angélica Miglino	Cristiane Valverde Wenceslau	2010	Pós Doutorado	Instituto Butantã	Brasil
Maria Angélica Miglino	Erika Toledo da Fonseca	2010	Professora	Fundação Universidade Federal do Tocantins, Campus Universitário de Araguaína	Brasil
Maria Angélica Miglino	Flávio Ribeiro Alves	2009	Professor Adjunto I	Universidade Federal do Piauí	Brasil
Maria Angélica Miglino	Greyson Vitor Zanatta Esper	2009	Professor Colaborador Acupuntura Veterinária	Instituto Brasileiro de Therapias e Ensino - IBRATE	Brasil
Maria Angélica Miglino	Juliana Passos Alves dos Santos	2009	Clínica Veterinária Particular		Brasil
Roberto Passetto Falcão	Daniel Mazza Matos	2009	Vínculo Empregatício	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará	Brasil
Simone Kashima Haddad	Tathiane Maistro Malta Pereira	2013	Pós Doutoranda	FAPESP	Brasil
Valtencir Zucolotto	Juliana Cancino Bernardi	2011	Pós Doutoranda	Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo	Brasil
Valtencir Zucolotto	Edson Giuliani Ramos Fernandes	2012	Pós Doutorando	IFSC/USP	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Alynne Oya Chiromatzo	2010	Professora titular na Universidade Paulista (UNIP).	UNIP - RP	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Carla Martins Kaneto	2011	Professora Adjunta	Universidade Estadual de Santa Cruz, em Ilhéus	Brasil

DOUTORADO					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	Pais
Wilson Araújo da Silva Júnior	Gislaine da Silva Pimentel Pereira	2009	Implementação de software em diversas áreas e ministra aula nas áreas de banco de dados biológico, programação em PERL e PHP e aulas de treinamento passo a passo no sistema operacional LINUX	FMRP-USP	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Julio César Cetrulo Lorenzi	2013	Pós Doutorando	CNPq	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Thiago Yukio Kikuchi Oliveira	2013	Pós Doutorando	Rockefeller University	Nova York

PÓS –DOUTORADO E PÓS-DOUTORADO JR					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	Pais
Carlos Eduardo Ambrósio	Celina Almeida Furlanetto Mançanares	2013	Docente Titular e Pesquisadora	Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos- São João da Boa Vista, SP	Brasil
Carlos Eduardo Ambrósio	Silvio Henrique de Freitas	2013	Professor e Pesquisador	Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu - Mestrado em Biociência Animal da FMVET-UNIC	Brasil
Dimas Tadeu Covas	André Perticarrari	2011	Docente	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, campus São Paulo, lecionando no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Kamilla Swiech	2011	Professora Doutora	FCFRP - USP	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Lindolfo da Silva Meirelles	2011	Professor Adjunto	Adjunto na Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)- Canoas-RS	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Svetoslav Nanev Slavov	2013	Pós Doutorando	CAPES	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Vírginia Picanço e Castro	2011	Pesquisadora	Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Andre Perticarrari	2011	Docente	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Rodrigo Haddad	2011	Professor e Coordenador Adjunto I	Universidade de Brasília UNB/FCE	Brasil
Dimas Tadeu Covas	Virginia Picanço e Castro	2013	Pesquisadora	Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Alexandre Krause	2010	Professor Adjunto	Universidade Federal de Santa Maria - RS	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Barbara Amelia Aparecida Santana Lemos	2010	Vínculo Empregatício	Laboratório Hematologia-HC-RP	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Guilherme Augusto Silva dos Santos	2013	Professor de Medicina III	Unaerp	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Luciana Maria Fontanari Krause	2010	Professora Adjunta da área da saúde	Centro Universitário Franciscano (Unifra) - Santa Maria/ RS	Brasil
Eduardo Magalhães Rego	Hamilton Luiz Gimenes Teixeira	2011	Pós Doutorando	FCFRP-USP	Brasil

PÓS –DOUTORADO E PÓS-DOUTORADO JR					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	País
Fabiola Attié de Castro	Raquel Tognon Ribeiro	2012	Professora Adjunta	Universidade Federal de Juiz de Fora,/Campus Avançado Governador Valadares - Departamento de Farmácia	Brasil
Flávio Vieira Meirelles	Fabiana Fernandes Bressan	2013	Pós Doutoranda	FZEA	Brasil
Flávio Vieira Meirelles	Jose Rodrigo Valim Pimentel	2012	Pós Doutorando	FZEA-USP	Brasil
José Alexandre Marzagão Barbuto	Ana Carolina Franco Ferreira	2009	Atualmente trabalha na área de imunologia celular com ênfase na relação Célula Dendritica - câncer e no estudo do fator de transcrição NF-kB	Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Imunologia	Brasil
Lewis Joel Greene	Idalete da Silva	2009	Vínculo Empregatício	Farmacore Biotecnologia	Brasil
Lewis Joel Greene	Patricia Pereira Macaroff	2011	Vínculo Empregatício	JP Indústria Farmacêutica	Brasil
Lewis Joel Greene	Aline Poersch	2014	Bolsista-DTI-2	INCTC/CNPq	Brasil
Lewis Joel Greene	Alana Maria Cerqueira Catalan	2012	Pós Doutoranda	CNPq	Brasil
Lewis Joel Greene	Helen Julie Laure	2010	Pós-Doutoranda	FMRP-USP	Brasil
Lygia da Veiga Pereira	Gustavo Ribeiro Fernandes	2013	Vínculo Empregatício	Fundação Antônio Prudente, Hospital AC Camargo	Brasil
Marco Antonio Zago	Felipe Saldanha de Araujo	2012	Professor Adjunto-II	Curso de Farmácia da Universidade de Brasília	Brasil
Maria Angélica Miglino	Janaina M. Monteiro	2010	Vigilância Sanitária da Prefeitura Municipal	São Paulo	Brasil
Maria Angélica Miglino	Paula Fratini	2010	Pós Doutoranda	FMVZ-USP	Brasil
Maria Angélica Miglino	Ricardo Romão Guerra	2010	Professor Adjunto	Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Agrárias	Brasil
Maria Angélica Miglino	Rose Eli Grassi Rici Azarias	2010	Técnica de Microscopia eletrônica	(PROCONTES)	Brasil
Maria Angélica Miglino	Rose Eli Grassi Rici Azarias	2010	Orientadora do Programa de Pós Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres	FMVZ-USP	Brasil
Patricia Cristina Baleeiro Beltrão Braga	Graciela Conceicao Pignatari	2007	Bolsista-PNPB	CAPES	Brasil
Patricia Cristina Baleeiro Beltrão Braga	Graciela Conceicao Pignatari	2010	Bolsista-PNPB	CAPES	Brasil
Rodrigo T. Calado de Saloma Rodrigues	Raquel de Melo Alves Paiva	2011	Pós Doutoranda	Atualmente trabalha com doenças relacionadas ao encurtamento dos telômeros, com ênfase em cirrose hepática e disceratose congenita	Brasil
Simone Kashima Haddad	Maria Augusta Sartori da Silva	2012	Pós Doutoranda	Departamento de Genética Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Toronto	Canadá

PÓS –DOUTORADO E PÓS-DOUTORADO JR					
Orientador	Orientando	Ano de Conclusão	Posição Atual	Instituição Atual	País
Valtencir Zucolotto	Luiz Carlos Salay	2009	Professor Adjunto e Pesquisador	Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC)	Brasil
Valtencir Zucolotto	José Roberto Siqueira Jr	2010	Vice-coordenador do comitê local da UFTM do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química	Minas Gerais	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Daniel Onofre Vidal	2012	Pesquisador	Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular no Hospital do Câncer de Barretos, na área de tumores pediátricos	Brasil
Wilson Araújo da Silva Júnior	Cleidson de Padua Alves	2012	Pesquisador Bolsista	Harvard Medical School	EUA
Wilson Araújo da Silva Júnior	Daniel Onofre Vidal	2010	Pesquisador	Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular no Hospital do Câncer de Barretos, na área de tumores pediátricos	Brasil

Anexo V – Experiência na Formação de Pessoal Qualificado – Orientações em Andamento

MESTRADO				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Início
Belinda Pinto Simões	Nayara Rezende	Avaliação do efeito citotóxico dos quimioterápicos radiosensibilizadores Cisplatina e Temozolomida veiculados em sistemas de liberação de fármacos	INCTC/CAPES	2014
Carlos Eduardo Ambrósio	Alessandra de Oliveira Pinheiro	Avaliação do tratamento experimental de cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina na fase neurológica com o uso de células - tronco de epitélio olfatório fetal canino	CAPES	2013
Carlos Eduardo Ambrósio	Mariana Três Cardoso	Comparação molecular entre células-tronco mesenquimais de membrana amniótica canina e felina	CAPES	2013
Dimas Tadeu Covas	Daianne Maciely Alves de Carvalho	Geração de uma linhagem celular humana portadora do FVIII sintético com mutações nos domínios A1 e A2 utilizando o sistema lentiviral	CAPES	2012
Dimas Tadeu Covas	Felipe Canto de Souza	Estudo da relação transcripcional entre DIDO e Aurora-quinas A e B na Leucemia Linfoides Crônica	FMRP-USP	2014
Dimas Tadeu Covas	Fernanda Ursoli Ferreira Melo	Estudo da transição endotélio-mesenquimal (ENDMT) na biologia de células endoteliais	FMRP-USP	2012
Dimas Tadeu Covas	Helder Teixeira Melo	Legislação em Hemoterapia – Tendência evolutiva da legislação referente aos critérios para seleção e triagem de doadores , comparada à evolução tecnológica da hemoterapia	FMRP-USP	2012
Dimas Tadeu Covas	Liziane Raquel Beckenkamp	Isolamento e caracterização de subpopulações celulares da fração vascular estromal do tecido adiposo	CAPES	2012
Dimas Tadeu Covas	Nayara Rezende	Avaliação do efeito citotóxico dos quimioterápicos radiosensibilizadores Cisplatina e Temozolomida veiculados em sistemas de liberação de fármacos	FMRP-USP	2014
Dimas Tadeu Covas	Thais Valeria Costa de Andrade Pimentel	Estudo do cultivo de células mesenquimais multipotentes em meio de cultura contendo fatores pró-angiogênicos	INCTC/CAPES	2012
Eduardo Magalhães Rego	Katarina Holanda Lúcia de Melo	Avaliação do efeito da mitoquinona-10 (MitoQ) em tratamento combinado com o trióxido de arsênico (ATO) em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de melanoma	CAPES	2012
Eduardo Magalhães Rego	Larissa Ananias Cândido	Estudo do efeito da administração de células tronco mesenquimais na lesão aguda pulmonar induzida por transfusão sanguínea	CNPQ	2013
Eduardo Magalhães Rego	Juliana Poltronieri de Oliveira	Análise Funcional da Proteína MLLS na Leucemia Promielocítica Aguda	INCTC/CAPES	2014
Fabíola Traina	Fernanda Borges da Silva	Uso do Single Nucleotide Polymorphism Array (SNP-A) na investigação de alterações citogenéticas em pacientes com síndromes mielodisplásicas	FMRP-USP	2014
Fabíola Traina	Jaqueline Cristina Fernandes	Investigação da participação do IRS1 na via de sinalização da β-catenina na leucemia linfoides aguda	FMRP-USP	2014
José Alexandre Marzagão Barbuto	Cecília Pessoa Rodrigues	Avaliação da Interação entre Células Dendríticas e Mastócitos sensibilizados com Células Tumorais	Instituto de Ciências Biomédicas - USP	2013

MESTRADO				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Início
José Alexandre Marzagão Barbuto	Mariana Pereira Pinho	Enriquecimento antigênico de linhagens tumorais: estratégia para abordagens imunoterapêuticas personalizadas	FAPESP	2012
José Alexandre Marzagão Barbuto	Cristiano Jacob de Moraes	Inibição de STAT3 por Timosina alfa-1: estratégia eficaz para recuperação funcional de células dendríticas derivadas de monócitos de pacientes com câncer	FAPESP	2011
Kamilla Swietch Antonietto	Angelo Luis Caron	Estabelecimento de uma plataforma de produção de proteínas recombinantes terapêuticas em células humanas	CAPES	2014
Maria Angélica Miglino	Ana Carolina Martins dos Santos	Caracterização das células do epitélio coclear de fetos de cão	CAPES	2013
Maria Angélica Miglino	Lara Carolina Mario	Isolamento e Caracterização de células tronco embrionárias do gênero Aedes sp	FAPESP	2013
Maria Angélica Miglino	Márcio Aparecido Pereira	Células-Tronco Mesenquimais de Medula Óssea e de Polpa Dentária Canina: Potencial Neurogênico para Terapia Celular em Cães	CAPES	2013
Maria Angélica Miglino	Rennan Lopes Olio	Isolamento e caracterização de células-tronco derivadas do tecido ósseo normal	CAPES	2013
Roberto Passetto Falcão	Diego Villa Clé	Células mesenquimais estromais multipotentes da medula óssea no tratamento da anemia aplástica refreadatária	FMRP-USP	2010
Rodrigo do Tocantins Calado de Saloma Rodrigues	Juliana Bernardes Elias Dias	Associação do comprimento telomérico dos leucócitos do sangue periférico de doadores e receptores de transplante de medula óssea para anemia aplásica grave com resultados clínicos após o transplante	FMRP-USP	2012
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Maria Florencia Tellechea	Geração de células pluripotentes induzidas de pacientes com anemia aplásica adquirida	CAPES	2013
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Natália Ferreira Scatena	Avaliação de disfunção telomérica em pacientes com carcinoma hepatocelular secundário à cirrose hepática	FMRP-USP	2012
Rodrigo do Tocantins Calado de Saloma Rodrigues	Gustavo Borges	Análise Mutacional do gene GATA-2 e seu Perfil Imunológico Associado em pacientes com Mielodisplasias e Síndromes de Falência Medular	INCTC/CAPES	2014
Simone Kashima Haddad	Mayra Dorigan de Macedo	Desenvolvimento de uma Plataforma Molecular para Detecção de Mycoplasma spp em Culturas Celulares	FCFRP-USP	2012
Valtencir Zucolotto	Verônica Pereira Lebre	Purificação e Processamento de Anticorpos conjugados com Nanopartículas Metálicas para Aplicação em Biossensores para Febre Aftosa	CNPQ	2009
Valtencir Zucolotto	Wagner Rafael Correr	Desenvolvimento de Genossensores para Diagnóstico Precoce do Papiloma Virus Humano (HPV).	CAPES	2011
Wilson Araújo da Silva Júnior	Adamo Davi Diogenes Siena	Pesquisa de Biomarcadores de Câncer de Próstata presentes na urina de pacientes do HCFMRP-USP	CAPES	2014

DOUTORADO				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Data Início
Carlos Eduardo Ambrósio	Atanasio Serafim Vidane	Modelo pré-clínico do uso de células tronco mesenquimais da membrana amniótica para o tratamento de insuficiência renal crônica em gatos	CAPES	2013
Carlos Eduardo Ambrósio	Fabio Sergio Cury	Desenvolvimento placentário e descrição morfológica do órgão reprodutor feminino em Coendou prehensilis (Porco-espinho Caixeiro)	FAPESP	2013
Carlos Eduardo Ambrósio	Juliana Barbosa Casals	Descrição e caracterização das células localizadas na cinta placentária de carnívoros (<i>Canis familiaris</i> e <i>Felis domesticus</i>)	FZEA-USP	2012
Carlos Eduardo Ambrósio	Natalia Juliana Nardelli Gonçalves	Geração de células tronco pluripotentes caninas através de mecanismos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	FAPESP	2011
Dimas Tadeu Covas	Amanda Mizukami	Expansão <i>in vitro</i> de células estromais mesenquimais e caracterização do secretoma: Aplicações Terapêuticas e Biotecnológicas	FAPESP	2012
Dimas Tadeu Covas	Everton de Brito Oliveira Costa	Caracterização Ontogênica, Biológica e Funcional das Células Eritróides obtidas de Células-Tronco Embrionárias Humanas <i>in vitro</i>	CAPES	2012
Dimas Tadeu Covas	Lilian Figueiredo Moreira	Análise proteômica de células estromais OP9 durante a diferenciação endotelial e hematopoética <i>in vitro</i> a partir de células-tronco embrionárias humanas	CAPES	2010
Dimas Tadeu Covas	Lucas Eduardo Botelho de Souza	Geração de tecido adiposo ectópico como veículo secretor do fator VIII humano da coagulação sanguínea	CAPES	2013
Dimas Tadeu Covas	Marcela Cristina Correia de Freitas	Clonagem e expressão do fator VII de coagulação sanguínea em linhagens celulares humanas	FAPESP	2011
Dimas Tadeu Covas	Priscilla Carnavale Gomes Ferreira	Avaliação do potencial regenerativo de exossomos derivados de célulastronco mesenquimais de cordão umbilical cultivadas em garrafas estáticas e em biorreator em um modelo murino de lesão crônica de pele <i>in vivo</i>	CAPES	2014
Eduardo Antonio Donadi	Carolina Caliári Oliveira	Tratamento de queimaduras graves com células mesenquimais estromais multipotentes (CMs) em modelo pré-clínico - Desenvolvimento de biocurativo associando CMs à biomembranas	USP/RP	2010
Eduardo Antonio Donadi	Daiani Cristina Cilia Alves	Perfil de Expressão de mRNAs, miRNAs e de Moléculas Regulatórias da resposta Imune em Aloeenhertos Renais	FAPESP	2010
Eduardo Antonio Donadi	Julia Teixeira Cottas de Azevedo	Avaliação dos mecanismos imunológicos e hematológicos envolvidos na resposta terapêutica de pacientes com anemia falciforme submetidos ao transplante alógênico de células-tronco hematopoéticas	CAPES	2013
Eduardo Antonio Donadi	Lucas Coelho Marlière Arruda	Estudo dos mecanismos imunológicos envolvidos na resposta terapêutica de pacientes com esclerose sistêmica ao transplante autólogo de células-tronco Hematopoéticas	CNPQ	2013
Eduardo Magalhães Rego	Ana Paula Alencar de Lima Lange	Estudo <i>in vivo</i> do papel da hipoexpressão do gene CCAAT Enhancer Binding Protein alfa (CEBPA) na leucemogênese induzida pela proteína híbrida CALM/AF10	FAPESP	2011
Eduardo Magalhães Rego	Mariana Tereza de Lira Benicio	Avaliação de vias de sinalização em células-tronco da Leucemia Mielóide Aguda de novo	CAPES	2011

DOUTORADO				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Data Início
Eduardo Magalhães Rego	Silvia Elena Sánchez Mendoza	Análise do mitocan alfa-tocoferol no modelo animal de leucemia mielóide aguda associada à mutação FLT3-ITD	CAPES	2014
Fabiola Attié de Castro	Sandra Mara Burin	Efeito do veneno bruto e da L-aminoácido oxidase de Bothrops moojeni e Calloselasma rhodostoma na maquinaria apoptótica, expressão de miRNAs e metilação do DNA na Leucemia Mielóide Crônica	CAPES	2011
Fabíola Traína	Renata Scopim Ribeiro	Investigação do efeito do silenciamento do IRS1/IRS2 no fenótipo de células hematopoieticas primárias normais CD34+ e leucêmicas BCR-ABL+	INCTC/CAPES	2014
Fabíola Traina	João Agostinho Machado Neto	Estudo funcional de ANKHD1 na proliferação, apoptose e ciclo celular em neoplasias hematológicas	FAPESP	2011
Flávio Vieira Meirelles	Juliano Rodrigues Sangalli	Reprogramação nuclear em bovinos, um modelo usando agentes demetilantes	FZEA-USP	2012
Flávio Vieira Meirelles	Laís Vicari de Figueiredo Pessôa	Controle e modelo do número de cópias de DNA mitocondrial em células bovinas: um modelo baseado na depleção	FZEA-USP	2013
Flávio Vieira Meirelles	Pedro Ratto Lisboa Pires	Desenvolvimento de pesquisa nas áreas de Biotecnologias da Reprodução, Terapia celular, Indução da pluripotência em células mesenquimais (iPS) e diferenciação celular	FZEA-USP	2011
Flávio Vieira Meirelles	Rafael Vilar Sampaio	Relação da 5-Metilcitosina e 5-Hidroximetilcitosina na Reprogramação Nuclear de Bovinos	CAPES	2011
Flávio Vieira Meirelles	Rodrigo da Silva Nunes Barreto	Níveis de metilação, hidroximetilação e modificações de histona na placenta de bovinos clonados e normais	CAPES	2011
José Alexandre Marzagão Barbuto	Karen Steponavicius Piedade Cruz	Interações celulares em ambiente tridimensional entre células hibridas dendríticas-tumorais e linfócitos humanos: em busca de estratégias de aprimoramento de vacina antitumoral.	CNPQ	2010
José Alexandre Marzagão Barbuto	Maria Alejandra Clavijo Salomón	Estudo do efeito das células Natural Killer sobre a diferenciação <i>in vitro</i> de monócitos em células dendríticas em pacientes com câncer	FAPESP	2010
José Alexandre Marzagão Barbuto	Roberto Pereira Gonzalez	Efeito da melatonina sobre a diferenciação, ativação e função de células dendríticas	FAPESP	2010
José Alexandre Marzagão Barbuto	Bruna Zelante Barbosa	Comprometimento funcional de células dendríticas derivadas de monócitos de pacientes com câncer: envolvimento da via de sinalização da p38MAPK e da proteína de choque térmico HSP27	FAPESP	2011
José Alexandre Marzagão Barbuto	Patricia Argenta Toniolo	Suppressors of cytokines signaling (SOCS) na modulação funcional de células dendríticas derivadas de pacientes com câncer	FAPESP	2011
José Alexandre Marzagão Barbuto	Isabella Katz Migliori	Avaliação funcional de NF-κB em células dendríticas de pacientes com câncer de mama	FAPESP	2011
José Alexandre Marzagão Barbuto	Rodrigo Nálio Ramos	Estudo de mecanismos envolvidos na modulação da resposta de linfócitos T contra抗ígenos tumorais por células dendríticas derivadas de monócitos de pacientes com câncer	FAPESP	2011
Kamilla Swietch Antonietto	Rafael Tagé Biaggio	Avaliação do potencial de crescimento e produção de proteínas recombinantes de células humanas adaptadas para crescimento em suspensão e meios de cultura livres de soro fetal bovino	FAPESP	2014

DOUTORADO				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Início
Kelen Cristina Ribeiro Malmegrim de Farias	Luciana Ribeiro Jarduli	Avaliação da Função Tímica em pacientes com Anemia Falciforme	CAPES	2014
Lygia da Veiga Pereira	Joana Carvalho Moreira de Mello	Estado Epigenético do Cromossomo X em Tecidos Extra Embrionários Humanos e Bovinos	FAPESP	2010
Marco Antonio Zago	Mariane Serra Fraguas	Manipulação de vias inibitórias da indução de pluripotência visando o aumento de eficiência no processo de geração de iPSs	FAPESP	2010
Maria Angélica Miglino	Dayane Alcantara	Interação entre células-tronco de polpa dentária imatura e o osteossarcoma canino	FAPESP	2011
Maria Angélica Miglino	Fernanda Menezes de Oliveira e Silva	Morfologia e ultra-estrutura dos órgãos linfáticos e hematopoéticos de cetáceos (Ordem Cetacea, Subordem Odontoceti).	FAPESP	2012
Maria Angélica Miglino	Horácio Luis Pinto Tommasi Júnior	Utilização de células tronco nos processos de reparação tecidual em cães	CAPES	2011
Maria Angélica Miglino	Marcio Nogueira Rodrigues	Potencial terapêutico de células derivadas do órgão vômeronasal de coelhos da raça Nova Zelândia	FAPESP	2011
Maria Angélica Miglino	Rafael Cardoso Carvalho	Anosmia: Recuperação da função olfatória por terapia celular	FAPEMA	2010
Maria Angélica Miglino	Valdir Pavanelo Junior	Terapia Celular aplicada à reconstituição da calota craniana em modelos primatas	FAPESP	2012
Patricia Cristina Baleeiro Beltrão Braga	Fabiele Baldino Russo	Geração de células pluripotentes induzidas a partir de células epiteliais de mucosa oral humana de pacientes com desordem do espectro autista	FAPESP	2011
Rodrigo Alexandre Panepucci	Helder Teixeira de Freitas	Papel da sinalização da adenosina na geração de células T regulatórias a partir de células T naïve	CAPES	2014
Rodrigo Alexandre Panepucci	Ildercilio Mota de Souza Lima	O papel dos microRNAs na proliferação e diferenciação celular da linhagem pluripotente de carcinoma embrionário humano NTera-2	CAPES	2013
Rodrigo Alexandre Panepucci	Josiane Lilian dos Santos Schiavinato	Análise genômica do papel dos mecanismos epigenéticos de metilação de regiões promotoras durante a geração <i>in vitro</i> de células T regulatórias induzidas (iTreg) a partir de células T naïve de sangue de cordão umbilical	FAPESP	2011
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Diego Villa Clé	Células mesenquimais estromais multipotentes da medula óssea no tratamento da anemia aplásica refratária	FMRP-USP	2010
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Fernanda Gutierrez Rodrigues	Identificação de Moduladores Genético da Resposta a Imunossupressão na anemia aplásica por sequenciamento de nova geração	CAPES	2014
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Flávia Sacilotto Donaires	Diferenciação em sangue, hepatócitos e neurônios de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) de pacientes com doenças dos telômeros	FAPESP	2011
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Leonardo Campos Zanelatto	Desenvolvimento de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) para o estudo da etiologia e tratamento da anemia de Fanconi	FAPESP	2014
Rodrigo do Tocantins Calado Saloma Rodrigues	Pedro Henrique Padilha	Análise do comprimento telomérico em cromossomos de pacientes com Síndrome Mielodisplásicas com mutação nos genes	FMRP-USP	2013

DOUTORADO				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Início
Simone Kashima Haddad	Katia Kaori Otaguiri	Avaliação do efeito dos exossomos na infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1)	CAPES	2014
Simone Kashima Haddad	Mariana Tomazini Pinto	Avaliação dos fatores de transcrição indutores da transição epitélio-mesenquimal (EMT) na Biologia das Células Endoteliais	FAPESP	2012
Simone Kashima Haddad	Mauricio Cristiano Rocha Júnior	Desenvolvimento de uma plataforma molecular in house para o Diagnóstico Confirmatório da infecção pelo HTLV	FAPESP	2011
Valtencir Zucolotto	Thiers Massami Uehara	Estudo da Interação de Nanotubos e Nanopartículas com Membranas e Modelos de Membranas Celulares	CAPES	2010
Valtencir Zucolotto	Lilian Maria Pessoa da Cruz Centurion	Imobilização de nanotubos de carbono e metaloftalocianinas em filmes nanoestruturados: caracterização e aplicação em sensores	Instituto de Física de São Carlos	2010
Valtencir Zucolotto	Jaciara Cássia de Carvalho Santos	Estudo da imobilização de enzimas em filmes nanoestruturados para aplicação em biosensores: caracterização óptica, estrutural e eletroquímica	CAPES	2012
Valtencir Zucolotto	Camilo Arturo Ballesteros Suarez	Desenvolvimento de Nanopartículas Superparamagnéticas para Aplicações em Nanomedicina	CAPES	2012
Valtencir Zucolotto	Valeria Spolon Marangoni	Nanomateriais complexados com Proteínas para Aplicação em Diagnóstico e Terapia em Nanomedicina	CAPES	2012
Wilson Araújo da Silva Júnior	Aline Simoneti Fonseca	Identificação de marcadores genéticos de diagnóstico e prognóstico aplicados ao carcinoma colorretal	CAPES	2010
Wilson Araújo da Silva Júnior	Bruna Rodrigues Muys	Genética molecular do câncer	CAPES	2013
Wilson Araújo da Silva Júnior	Daniel Fantozzi Garcia	Análise do perfil genotípico de pacientes com galactosemia clássica e estudo da relação do genótipo-fenótipo	USP/RP	2010
Wilson Araújo da Silva Júnior	Luiza Ferreira de Araujo	Estudo do metabolismo energético na progressão do melanoma com base na instabilidade do genoma mitocondrial	CAPES	2013
Wilson Araújo da Silva Júnior	Rafaela de Barros e Lima Bueno	Assinatura de expressão gênica durante o desenvolvimento do carcinoma espinocelular de laringe	CNPQ	2010

PÓS –DOUTORADO E PÓS-DOUTORADO JR				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Data Início
Dimas Tadeu Covas	Svetoslav Nanev Slavov	Desenvolvimento de plataforma molecular para o diagnóstico confirmatório e discriminatório da infecção pelo HTLV-1/2	CAPES	2014
Dimas Tadeu Covas	Aline Fernanda Ferreira	Correção fenotípica da hemofilia A humana utilizando terapia celular baseada em células-tronco pluripotentes induzidas (iPS)	INCTC/CNPQ	2014
Eduardo Magalhães Rego	Antonio Roberto Lucena de Araujo	Análise funcional e proteômica das células progenitoras hematopoiéticas do modelo animal de disceratose congênita	FAPESP	2013
Eduardo Magalhães Rego	Hamilton Luiz Gimenes Teixeira	Estudo da via mitocondrial alternativa no fungo <i>Aspergillus fumigatus</i>	FCFRP- USP	2011
Eduardo Magalhães Rego	Priscila Santos Scheucher	Desenvolvimento de técnica por citometria de fluxo baseada em FRET para diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda	FAPESP	2011
Flávio Vieira Meirelles	Fabiana Fernandes Bressan	Atuação na área de biotecnologia, biologia celular e biologia molecular	FZEA-USP	2013

PÓS –DOUTORADO E PÓS-DOUTORADO JR				
Orientador	Orientando	Título do Projeto	Instituição	Data Início
Flávio Vieira Meirelles	Jose Rodrigo Valim Pimentel	Reprodução Animal, Biotecnologia da Reprodução, Clones bovinos, sincronização do estro, obstetricia e melhoramento genético	CNPq	2012
Lewis Joel Greene	Germano Aguiar Ferreira	Efeito do alquilfosfolipídio, perifosine sobre composição e quantidade relativa de proteínas palmitoiladas em frações rafts de células da linhagem Granta-519 de linfoma de células do manto	CNPQ	2014
Lygia da Veiga Pereira	Maximiliano Carlos Dasso	Reprogramação de células sanguíneas humanas periféricas em células-tronco pluripotentes induzidas,	FAPESP	2013
Marco Antonio Zago	Francisco de Paula Careta	Pesquisa com avaliação de atividade de biológica de extratos vegetais em cultivo de células e com identificação molecular por análise de DNA	FAPESP	2012
Maria Angélica Miglino	Paula Fratini	Utilização de células de saco vitelino canino com VEGF para o tratamento <i>in vitro</i> da Distrofia Muscular de Duchenne no modelo GRMD (Golden Retriever Muscular Dystrophy)	CAPES	2013
Maria Angélica Miglino	Phelipe Oliveira Favaron	Padrões de expressão gênica em tecidos placentários e fetais durante a gestação de <i>Galea spixii</i> (Rodentia, Caviomorpha)	FAPESP	2013
Patricia Cristina Baleeiro Beltrão Braga	Graciela Conceição Pignatari	Constituição de banco público de células de pluripotência induzida	CAPES	2014
Rodrigo do Tocantins Calado de Saloma Rodrigues	Raquel de Melo Alves Paiva	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	CNPq	2012
Valtencir Zucolotto	Marcia Regina Moura Auoda	Aplicação de nanopartículas em filmes utilizados para embalagens em alimentos	FAPESP	2009
Wilson Araújo da Silva Júnior	Cleidson de Pádua Alves	Caracterização de Miosina Va como um novo alvo de MITF com envolvimento em tumorigenese e invasão	Harvard Medical School	2012
Wilson Araújo da Silva Júnior	David Santos Marco Antonio	Pesquisa em Genomica Funcional do câncer com ênfase em Bioinformática	Pró-Reitoria de Pesquisa-USP	2013
Wilson Araújo da Silva Júnior	Dalila Luciola Zanette	Alteração do perfil de expressão gênica induzida pela expansão <i>in vitro</i> de células precursoras hematopoéticas	CAPES	2013
Wilson Araújo da Silva Júnior	Julio César Cetrulo Lorenzi	Análise da expressão de miRNAs em subpopulações de linfócitos T em pacientes com Esclerose Múltipla	CNPq - Rockefeller University- Estados Unidos	2014
Wilson Araújo da Silva Júnior	Thiago Yukio Kikuchi Oliveira	Biologia Computacional, Genética Molecular e Evolução Molecular	Rockefeller University-NY	2014

Anexo VI - Relação dos Projetos Financiados nos últimos 5 anos

FONTE	COORDENADOR	PROJETO	CONVÊNIO	VALOR (R\$)	VIGÊNCIA
CNPq	DIMAS TADEU COVAS	Isolamento, Caracterização, Cultura, Expansão e Avaliação do Potencial Vasculogênico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de Células Tronco Pluripotenciais do Adulto com Capacidade de Diferenciação	558137/2008-3	54.158,80	01/03/2008 01/03/2009
FAPESP	DIMAS TADEU COVAS	Sala Retrô - "O Básico nas Ciências"	2008/55162-7	8.750,00	01/01/2009 31/03/2009
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	Clonagem e Expressão dos fatores VIII e IX de Coagulação Sanguínea em Células de Mamífero	2556/2005	370.000,00	21/11/2005 21/05/2009
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	Análise Biológica e Molecular de Células Tronco Somáticas Pluripotenciais no Reparo Tecidual CTCPLURI	0156/07	434.050,00	04/12/2007 04/12/2009
CNPq	DIMAS TADEU COVAS	Avaliação da Expressão Gênica de Células Progenitoras Endoteliais Isoladas a partir de Sangue de Cordão Umbilical e Medula Óssea	480770/2007-7	56.000,00	20/12/2009
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	Proteômica Estrutural e Funcional aplicada à Área Biomédica	0875/07	720.000,00	14/12/2007 14/06/2010
CNPq	DIMAS TADEU COVAS	Avaliação da Expressão Gênica de Células Progenitoras Endoteliais Isoladas a partir de Sangue de Cordão Umbilical e Medula Óssea	501541/2008-0	11.592,24	01/08/2008 01/08/2010
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	Consolidação do Laboratório de Cultura Celular para Estudos Moleculares e Proteômicos de Células Dendríticas e Células Tronco	0777/05	522.082,00	26/08/2005 26/08/2010
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	Infra Estrutura para Geração e Manipulação de Modelos Animais Geneticamente Modificados no Estudo de Doenças Humanas	1081/06	742.800,00	25/09/2006 25/09/2010
CNPq	DIMAS TADEU COVAS	Geração de Células Tronco Pluripotentes Induzidas (IPS) Humanas utilizando Vetores Lentivirais e Adenovirais	573763/2008-9	180.000,00	18/02/2008 17/02/2012
BNDES	DIMAS TADEU COVAS	Banco de Sangue de Cordão Umbilical - Aquisição de Equipamentos	08.2.0752-1	1.094.220,00	13/11/2008 13/11/2012
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	Consolidação do Laboratório de Experimentação Animal para Estudos Funcionais das Células Tronco Mesenquimais e Pericitos	0238/08	532.613,30	18/12/2008 18/12/2012
OPAS	DIMAS TADEU COVAS	DISSEMINAÇÃO E DIFUSÃO DE UM SISTEMA MINIMAMENTE INVASIVO PARA MONITORAMENTO DE PARÂMETROS MÉDICOS	/1100014.001	440.000,00	23/02/2011 28/12/2012
FAPESP	DIMAS TADEU COVAS	Overexpression Of EMT Genes in Endothelial Cells During Endothelial Mesenchymal Transition (Fapesp/MIT)	2010/51962-9	28.480,00	01/01/2011 31/12/2012
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	Escalonamento da Produção dos Fatores VIII e IX de Recombinantes em Biorreatores e Ensaios Pré-Clinicos em Camundongos Hemofílicos	0927/07	2.787.122,38	19/12/2007 19/12/2013
CNPq	DIMAS TADEU COVAS	Estudo da transição endotélio-mesenquimal (ENDMT) na Biologia de Células Endoteliais e no Câncer	480521/2011-5	106.107,00	10/02/2012 09/02/2014

FONTE	COORDENADOR	PROJETO	CONVÊNIO	VALOR (R\$)	VIGÊNCIA
CNPq	DIMAS TADEU COVAS	TRATAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO-CONTRA-O-HOSPEDEIRO AGUDA, CÓRTICO-REFRATÁRIA COM CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIAS OBTIDAS DO CORDÃO UMBILICAL	404622/2012-7	760.000,00	03/12/2012 02/12/2014
CAPES	DIMAS TADEU COVAS	PÓS DOC SUS 1989/2009- PROJETO 036/2009 - EDITAL 12/2009 - ANÁLISE FUNCIONAL E DA EXPRESSÃO GÊNICA EM LARGA ESCALA DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS E MESENQUIMAIAS DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 E ESCLEROSE MÚLTIPLA SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	036/2009	300.000,00	27/11/2012 09/12/2014
CAPES	DIMAS TADEU COVAS	Anemia Falciforme: bases genéticas da variabilidade fenotípica	795/2014	26.200,00	08/01/2014 31/12/2015
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	ESTRUTURAÇÃO DE REDE DE LABORATÓRIOS DE SANGUE E HEMODERIVADOS	01.10.0124.00	4.499.703,00	18/03/2010 18/03/2015
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	DESENVOLVIMENTO DE PLATAFORMA MOLECULAR PARA O DIAGNÓSTICO CONFIRMATÓRIO E DISCRIMINATÓRIO DA INFECÇÃO PELO HTLV-1/2"	01.12.0160.00	1.016.200,00	16/05/2012 15/05/2015
FINEP	DIMAS TADEU COVAS	PRODUÇÃO DE CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIAS DA MEDULA ÓSSEA E DA VEIA UMBILICAL EM LARGA ESCALA PARA FINS TERAPÊUTICOS	01.08.0591.00	325.451,16	23/12/2008 23/12/2015
BNDES	DIMAS TADEU COVAS	PRODUÇÃO DE CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIAS DA MEDULA ÓSSEA E DA VEIA UMBILICAL EM LARGA ESCALA PARA FINS TERAPÊUTICOS	09.2.0706.1	3.574.645,00	23/12/2009 23/12/2015
OPAS	DIMAS TADEU COVAS	VALIDAÇÃO E UTILIZAÇÃO DOS MÉTODOS MINIMAMENTE INVASIVOS E NÃO INVASIVOS PARA MONITORAR A PRESSÃO INTRACRANIANA	OPAS BR/LOA/1300067.001	1.404.900,00	29/11/2013 29/10/2015
CNPQ	Eduardo Antonio Donadi	Diversidade genética de HLA-G e correlação dos polimorfismos com expressão de HLA-G no carcinoma urotelial de bexiga	558476/2008-2	281.300,00	2008 2013
FAPESP	Eduardo Antonio Donadi	Controle do transcriptoma no diabetes	08/56594-8	1.146.000,00	2009 2013
CAPES/ COFECUB	Eduardo Antonio Donadi	Associação entre a expressão de HLA-G e seu polimorfismo em cancerologia e transplantes	653/09	490.000,00	2009 2013
CNPQ	Eduardo Antonio Donadi	Regulação transcripcional e pós-transcripcional do gene HLA-G.		105.000,00	2011 2013
CNPQ	Eduardo Antonio Donadi	Marcadores transpcionais de predição de complicações clínicas no diabetes mellitus	563731/2010-9	780.000,00.	2012 2014

FONTE	COORDENADOR	PROJETO	CONVÊNIO	VALOR (R\$)	VIGÊNCIA
CNPQ	Eduardo Antonio Donadi	Avaliação de genes de histocompatibilidade HLA-DRB1, DQB1, DQA1, HLA-A, -B, -C, -E, -F e -G e de seus elementos de regulação pós-transcricional em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e diabetes gestacional	4760/2013-5	105.000,00.	2014 2017
CNPQ	Eduardo Antonio Donadi	Polimorfismos e mecanismos pós-transcpcionais de regulação dos genes HLA-G e BRAF associados com a malignidade do carcinoma papilífero de tireoide	457231/2013-9	469.000,00	2013 2014
CAPES/PROCAD	Eduardo Antonio Donadi	Contribuição de moléculas imunorregulatórias HLA-G, HLA-E, Foxp-3, PD-1 e IL-17 no câncer, polimorfismos gênicos, regulação de microRNAs e perfis da resposta imune	177382/2014	750.000,00.	2014 2017
CNPQ	Eduardo Antonio Donadi	Philippe Moreau	406594/2013	172.000,00	2014 2016
CAPES	Eduardo Antonio Donadi	Sequenciador Next generation (Illumina)		176.000,00	2011
FAPESP	EDUARDO MAGALHÃES REGO	ESPCA - Escola São Paulo de Ciência Avançada - Oncogenese	2013/50552-0	450.600,00	17/02/2014 30/05/2014
CNPq	EDUARDO MAGALHÃES REGO	TERAPIA DO DIABETES MELLITUS COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIAS: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA E INVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO	550642/2012-9	62.657,70	24/05/2013 24/12/2014
USP	EDUARDO MAGALHÃES REGO	INFRA-USP/2012-2013- ADEQUAÇÃO DO CENTRO DE ONCOLOGIA, CÉLULAS-TRONCO E TERAPIA CELULAR	360/2012	210.000,00	01/04/2013 31/03/2016
CNPq	EDUARDO MAGALHÃES REGO	PESQUISA DE MUTAÇÕES ADICIONAIS AO REARRANJO PML/RaRa POR MEIO DE ANÁLISE DO TRANSCRIPTOMA, EXOMA COMPLETO E METILOMA EM AMOSTRAS DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA NO DIAGNÓSTICO, REMISSÃO MOLECULAR E RECAÍDA	481949/2013-5	80.000,00	12/11/2013 11/11/2016
FAPESP	FLÁVIO MEIRELLES	EFEITO DA QUANTIDADE DE MITOCONDRIAS E DE DNA MITOCONDRIAL SOBRE O DESENVOLVIMENTO EMBRIONARIO BOVINO: DOIS MODELOS ORIGINAIS.	2006/59074-0	191.095,42	01/02/2007 31/01/2009
FAPESP	José Alexandre M. Barbuto	Células dendríticas: elementos integradores do sistema imune – enfoque aplicado	2009/54599-5	1.328.730,00	01/06/2010 31/05/2014
FAPESP	José Alexandre M. Barbuto	Planejamento racional e desenvolvimento de novos protótipos derivados de fosfolipídios antitumorais como inibidores potenciais da enzima CTP:fosfoetanolamina citidililtransferase e agentes antitumorais em carcinoma de pulmão do tipo não pequenas células.	2013/072773-2	434.000,00	01/11/2013 31/10/2015
CNPq	KELEN CRISTINA MALMEGRIM FARIA	Análise da expressão gênica em larga escala de células tronco mesenquimais de pacientes com esclerose múltipla	477678/2008-4	16.000,00	26/11/2008 26/12/2011

FONTE	COORDENADOR	PROJETO	CONVÊNIO	VALOR (R\$)	VIGÊNCIA
FAPESP	LYGIA PEREIRA	Avaliação do potencial terapêutico de Ramipril em um modelo murino da Síndrome de Marfan.	2011/01477-0	270.000,00	30/4/2014
FAPESP	LYGIA PEREIRA	Validação de microRNAs candidatos à regulação da expressão da DNA metiltransferase 3B (DNMT3B)	2013/05583-4	150.000,00	1/7/2013 30/6/2015
CNPq	LYGIA PEREIRA	Estudo dos mecanismos patogénicos da epilepsia em um modelo <i>in vitro</i> de células-tronco pluripotentes humanas (hIPs).	401820/2012-2	300.000,00	1/12/2012 30/11/2015
CNPq	LYGIA PEREIRA	Analysing Interindividual Differences In Drug Exposure Using Human Induced Pluripotent Stem Cells	405494/2013-0	339.860,59	1/3/2014 28/2/2017
CNPq	LYGIA PEREIRA	Constituição de um Banco Nacional de Células Tronco de Pluripotência Induzida Paciente-Espécifico - grupo São Paulo	420139/2013-3	1.500.000,00	1/11/2013 30/10/2015
BNDES	LYGIA PEREIRA	Laboratório Nacional de Células Tronco Pluripotentes		2.800.000,00	1/3/2010 1/7/2015
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RTI/Parcela de Reserva Técnica para Custos de Infra-Estrutura Institucional para pesquisa-Exercício 2007 - Adequação da área de Ensino da Casa da Ciência.	2007/54816-0	129.955,01	01/08/2007 31/05/2010
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	Parcela de Reserva Técnica Institucional para Conectividade à Rede Ansp - Adequação da Rede de Informática	2009/51396-6	21.536,00	01/12/2009 30/11/2010
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RTI/ Parcela da Reserva Técnica para Custos com Infra-Estrutura Intitucional para Pesquisa - Exercício 2008 - Adequação dos laboratórios de pesquisa (pisos/bancadas e pintura)	2008/57506-5	251.179,00	01/11/2008 31/03/2011
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RTI - Parcela da Reserva Técnica para Infra-Estrutura Institucional da Pesquisa - Exercício 2009	2009/51531-0	211.652,00	01/12/2009 31/05/2011
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RTI - Parcela da Reserva Técnica para Conectividade à Rede Ansp - Exercício 2010 - (Adequação da Rede de Informática)	2010/52556-4	27.927,00	01/01/2011 31/12/2011
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RTI/ Parcela da Reserva Técnica para Custos com Infra-Estrutura Intitucional para Pesquisa - Exercício 2010 - Adequação dos laboratórios de pesquisa e modernização da Rede do CPD	2010/52555-8	265.411,00	01/02/2011 31/07/2012
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	CTC - Centro de Terapia Celular	1998/14247-6	34.713.144,59	01/10/2000 31/12/2012
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RTI - Parcela da Reserva Técnica para Conectividade à Rede Ansp - Exercício 2011 - (Adequação da Rede de Informática)	2011/51892-3	36.486,00	01/02/2012 31/01/2013
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RTI - Parcela da Reserva Técnica para Infra-Estrutura Institucional de Pesquisa - Exercício 2011 - (Adequação dos Laboratórios de Pesquisa: Serviços de Instalações Elétricas)	2011/51891-7	335.655,00	01/03/2012 31/07/2013
CNPq	MARCO ANTONIO ZAGO	Caracterização do papel do locus Dido na diferenciação de células-tronco e em neoplasias mieloides	560884/2010-9	157.000,00	24/03/2011 23/03/2014

FONTE	COORDENADOR	PROJETO	CONVÊNIO	VALOR (R\$)	VIGÊNCIA
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	RT ANSP - 2008 - Adequação da Rede de Informática	2012/51561-0	25.118,00	01/04/2013 31/03/2014
FAPESP	MARCO ANTONIO ZAGO	CTC-CENTRO DE TERAPIA CELULAR - CEPID	2013/08135-2	23.456.276,90	01/06/2013 31/05/2018
FAPESP	ROBERTO PASSETTO FALCÃO	INCTC- INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA EM CÉLULAS TRONCO E TERAPIA CELULAR	2008/57877-3	3.575.321,75	01/03/2009 28/02/2015
CNPq	ROBERTO PASSETTO FALCÃO	INCTC- INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA EM CÉLULAS TRONCO E TERAPIA CELULAR	573754/2008-0	4.877.284,18	17/04/2009 16/04/2015
CNPq	Rodrigo Alexandre Panepucci	Avaliação Funcional do Papel dos microRNAs Durante a Geração de Células T Regulatórias Induzidas (iTregs)	484152/2013-0	30.000,00	2014 2016
CNPq	Rodrigo Alexandre Panepucci	Estudo de Mecanismos Regulatórios no Processo de Geração in-vitro de Células T Regulatórias Induzidas (iTreg) a partir de Células Naïve de Sangue de Cordão Umbilical: Papel da Via Canônica e Não-Canônica de NF-kB.	484319/2010-8	45.000,00	2011 2013
CNPq	RODRIGO DO TOCANTINS CALADO DE SALOMA RODRIGUES	HORMÔNIO MASCULINO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DOS TELÔMEROS	401446/2013-1	90.136,00	24/09/2013 23/09/2016
CNPq	RODRIGO DO TOCANTINS CALADO DE SALOMA RODRIGUES	DISFUNÇÃO TELOMÉRICA NA CIRROSE HEPÁTICA E HEPATOCARCINOMA - EDITAL Nº 14/2013	481389/2013-0	60.000,00	11/11/2013 10/11/2016
CNPq	SIMONE KASHIMA HADDAD	Função das Células Mesenquimais Estromais Humanas em Supressão de Genes Virais do HTLV-1	477126/2009-0	37.500,00	05/02/2010 25/11/2011
FAPESP	SIMONE KASHIMA HADDAD	PPSUS - DESENVOLVIMENTO DE PLATAFORMA MOLECULAR PARA DETECÇÃO DO VIRUS DA HEPATITE B (HBV) PARA TRIAGEM DE DOADORES DE SANGUE	2012/51735-8	270.890,00	01/07/2013 30/06/2015
CNPq	Valtencir Zucolotto	Desenvolvimento e Estudo das Propriedades de Materiais Nanoestruturados conjugados com Sistemas Biológicos: Aplicações em Nanomedicina.	504402/2010-2	8.640,00	2010 2012
FAPESP	Valtencir Zucolotto	Estudo da Interação entre Materiais Nanoestruturados e Sistemas Biológicos: Aplicações ao Estudo de NanoToxicidade e Desenvolvimento de Sensores para Diagnóstico	2008/08639-2	311.238,58	05/2009 05/2012
CNPq	Valtencir Zucolotto	Desenvolvimento de Biossensores de Altas Seletividade e Sensibilidade para Detecção e Diagnóstico da Febre Aftosa no Brasil, e Possibilidade de Monitoramento do Processo de Vacinação	578591/2008-1	360.000,00	03/2009 03/2012
CNPq	Valtencir Zucolotto	Desenvolvimento de Nanocompósitos contendo Materiais Nanoestruturados e Biomoléculas: Estudos Fundamentais e Aplicações	575288/2008-6	87.000,00	03/2009 03/2012
CNPq	Valtencir Zucolotto	Interações entre Nanomateriais e Filmes Finos contendo Biomoléculas: Estudos Fundamentais e Aplicações	478074/2008-5	38.723,28	03/2009 03/2011

FONTE	COORDENADOR	PROJETO	CONVÊNIO	VALOR (R\$)	VIGÊNCIA
FAPESP	Valtencir Zucolotto	Estudo da Imobilização de Biomoléculas em Nanocompósitos Poliméricos: Controle Molecular e Aplicações em Biosensores	2007/00607-1	150.000,00	03/2007 03/2009
CNPq	Valtencir Zucolotto	Incorporação de Nanotubos de Carbono e Fталocianinas Metálicas em Filmes Finos Automontados	503111/2007-4	10.800,00	2007 2010
CNPq	Valtencir Zucolotto	Estudo da Interação de Nanopartículas com Moléculas biológicas e Células Humanas: Aplicação em Nanomedicina	477525/2012-1	108.000,00	03/2013 03/2015
CAPES	Valtencir Zucolotto	Avaliando a Interação entre Nanopartículas e Sistemas Biológicos: Estudo da Nanotoxicidade e Possíveis Aplicações Terapêuticas em Nanomedicina.	2952/2010	774.000,00	01/2011 01/2016
CNPq	Valtencir Zucolotto	Avaliação da Toxicidade de Nanomateriais Aplicados em Medicina e Agricultura: Desenvolvimento de estudos <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> e em Modelos de Membrana	552124/2011-6	502.000,00	12/2011 12/2014
CNPq	Valtencir Zucolotto	Efeito do Hormônio Adiponectina no Risco do Desenvolvimento do Diabetes mellitus tipo 2: Avaliação clínico-laboratorial e Determinação do Diagnóstico Precoce por dispositivos de Biosensoriamento	563836/2010-5	611.000,00	12/2011 12/2014
INFRA-USP	Valtencir Zucolotto	Novos Nanomateriais para Aplicação no Diagnóstico e Terapia do Câncer e Estudos de Nanotoxicidade		520.850,00	05/2013 05/2016
CAPES	Valtencir Zucolotto	Avanços, Benefícios e Riscos da Nanobiotecnologia Aplicada à Saúde	705/2009	2.400.000,00	09/2009 09/2014
CAPES	Valtencir Zucolotto	Nanopartículas de prata aplicadas ao desenvolvimento de cateteres intraluminais: avaliação <i>in vitro</i> da colonização de microrganismos e estudo do impacto no choque séptico em modelo experimental <i>in vivo</i>	858/2009	2.400.000,00	09/2009 09/2014
PRP/USP	Valtencir Zucolotto	Centro de Inovação em Diagnóstico e Terapias: Convergência de Ciências da Vida, Física e Engenharias		3.000.000,00	2011 2014
CNPq	WILSON ARAUJO SILVA JUNIOR	Análise da Expressão Gênica durante a diferenciação Osteogênica em Amostras de Pacientes Portadores de Osteogênese Imperfeita	481393/2008-0	89.820,00	04/12/2008 03/12/2010
CNPq	WILSON ARAUJO SILVA JUNIOR	Análise Anatomo-Funcional do Genoma de uma linhagem de carcinoma ductal de mama	577600/2008-7	190.111,00	12/12/2008 10/06/2012
CNPq	WILSON ARAUJO SILVA JUNIOR	PROSUL - Cooperação Internacional em Ciência, Tecnologia e Inovação - Sequenciamento do Transcriptoma da Hevea Brasiliensis	490748/2008-2	641.911,60	17/11/2009 30/09/2012
TOTAL:				111.788.885,48	

REFERÊNCIAS

1. Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell.* 2010;141(1):69-80.
2. Wang JC, Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends in cell biology.* 2005;15(9):494-501.
3. Trumpp A, Wiestler OD. Mechanisms of Disease: cancer stem cells--targeting the evil twin. *Nature clinical practice Oncology.* 2008;5(6):337-47.
4. Shevach EM. Regulatory T cells in autoimmunity*. *Annual review of immunology.* 2000;18:423-49.
5. Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nature immunology.* 2001;2(9):816-22.
6. Riley JL, June CH, Blazar BR. Human T regulatory cell therapy: take a billion or so and call me in the morning. *Immunity.* 2009;30(5):656-65.
7. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine.* 1997;3(7):730-7.
8. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell.* 2005;121(6):823-35.
9. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367(6464):645-8.
10. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001;414(6859):105-11.
11. Scaffidi P, Misteli T. In vitro generation of human cells with cancer stem cell properties. *Nature cell biology.* 2011;13(9):1051-61.
12. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer cell.* 2010;17(5):510-22.
13. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science.* 2013;342(6165):1432-3.
14. Wood JH, Partick DA, Johnston RB, Jr. The inflammatory response to injury in children. *Current opinion in pediatrics.* 2010;22(3):315-20.
15. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nature reviews Immunology.* 2012;12(4):269-81.
16. Ramos RN, de Moraes CJ, Zelante B, Barbuto JA. What are the molecules involved in regulatory T-cells induction by dendritic cells in cancer? *Clinical & developmental immunology.* 2013;2013:806025.
17. Dunn SE, Bhat R, Straus DS, Sobel RA, Axtell R, Johnson A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta limits the expansion of pathogenic Th cells during central nervous system autoimmunity. *The Journal of experimental medicine.* 2010;207(8):1599-608.
18. Ohm JE, Carbone DP. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunologic research.* 2001;23(2-3):263-72.
19. Lissoni P, Fumagalli L, Paolorossi F, Mandala M. Changes in lymphocyte number during cancer chemotherapy and their relation to clinical response. *The International journal of biological markers.* 1999;14(2):115-7.
20. Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Immature myeloid cells and cancer-associated immune suppression. *Cancer immunology, immunotherapy : CII.* 2002;51(6):293-8.
21. Baleiro RB, Barbuto JA. Local secretion/shedding of tumor-derived CD83 molecules as a novel tumor escape mechanism. *Molecular immunology.* 2008;45(12):3502-4.
22. Baleiro RB, Bergami-Santos PC, Tomiyoshi MY, Gross JL, Haddad F, Pinto CA, et al. Expression of a dendritic cell maturation marker CD83 on tumor cells from lung cancer patients

- and several human tumor cell lines: is there a biological meaning behind it? *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2008;57(2):265-70.
23. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *The Journal of experimental medicine*. 1994;179(4):1109-18.
24. Barbuto JA, Ensina LF, Neves AR, Bergami-Santos P, Leite KR, Marques R, et al. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2004;53(12):1111-8.
25. Ramos RN, Chin LS, Dos Santos AP, Bergami-Santos PC, Laginha F, Barbuto JA. Monocyte-derived dendritic cells from breast cancer patients are biased to induce CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Journal of leukocyte biology*. 2012;92(3):673-82.
26. Knorr DA, Ni Z, Hermanson D, Hexum MK, Bendzick L, Cooper LJ, et al. Clinical-scale derivation of natural killer cells from human pluripotent stem cells for cancer therapy. *Stem cells translational medicine*. 2013;2(4):274-83.
27. Schmitt TM, de Pooter RF, Gronski MA, Cho SK, Ohashi PS, Zuniga-Pflucker JC. Induction of T cell development and establishment of T cell competence from embryonic stem cells differentiated in vitro. *Nature immunology*. 2004;5(4):410-7.
28. June CH, Maus MV, Plesa G, Johnson LA, Zhao Y, Levine BL, et al. Engineered T cells for cancer therapy. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2014;63(9):969-75.
29. Adamson PJ, Zola H, Nicholson IC, Pilkington G, Hohmann A. Antibody against CD20 in patients with B cell malignancy. *Leukemia research*. 2001;25(12):1047-50.
30. Leget GA, Czuczman MS. Use of rituximab, the new FDA-approved antibody. *Current opinion in oncology*. 1998;10(6):548-51.
31. Multhoff G, Botzler C, Wiesnet M, Eissner G, Issels R. CD3- large granular lymphocytes recognize a heat-inducible immunogenic determinant associated with the 72-kD heat shock protein on human sarcoma cells. *Blood*. 1995;86(4):1374-82.
32. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(6):561-70.
33. Hossann M, Wang T, Wiggenhorn M, Schmidt R, Zengerle A, Winter G, et al. Size of thermosensitive liposomes influences content release. *Journal of controlled release* : official journal of the Controlled Release Society. 2010;147(3):436-43.
34. Limmer S, Hahn J, Schmidt R, Wachholz K, Zengerle A, Lechner K, et al. Gemcitabine Treatment of Rat Soft Tissue Sarcoma with Phosphatidylglycerol-Based Thermosensitive Liposomes. *Pharmaceutical research*. 2014.