



PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Edital Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

A.1. DADOS CADASTRAIS

A.1.1. PROPONENTE

A.1.1.1. Instituição

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

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

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

A.1.1.2. Dirigente

Nome: JOSÉ OTÁVIO COSTA AULER JUNIOR		Cargo: Professor Titular
CPF: 531.866.998-00	RG: 3952803	Orgão Expedidor: SSP-SP

Endereço Residencial: Av. Rebouças, 381, 10 andar		Bairro: Cerqueira César	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05401-000	Email: auler@hcnet.usp.br
Telefone: 1130164817		Fax:	

PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Edital Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

A.1. DADOS CADASTRAIS

A.1.2. EXECUTOR

A.1.2.1. Instituição

Razão Social: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO		Sigla: HCFMUSP
Nome Fantasia:		
CNPJ Próprio	Códigos do SIAFI	
Nº: 60.448.040/0001-22	UG Nº: 0	Gestão Nº: 0

Endereço: AVENIDA DR. ENEAS DE CARVALHO AGUIAR, Nº 255		Bairro: CERQUEIRA CESAR	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05403-000	Caixa Postal:
Telefone: 1126617704, 1126616200		Fax:	
Email: CONVENIOS.PUBLICOS@HC.FM.USP.BR		URL: HC.FM.USP.BR	

Natureza Jurídica: 111-2 AUTARQUIA ESTADUAL OU DO DISTRITO FEDERAL	
Atividade Econômica Predominante: 85.11-1 Atividades de atendimento hospitalar	
Nº Empregados/Funcionários:	Receita anual: 2.600.000.000,00

A.1.2.2. Dirigente

Nome: Antonio José Rodrigues Pereira		Cargo: SUPERINTENDENTE
CPF: 106.527.498-01	RG: 11.813.671	Orgão Expedidor: SSP-SP

Endereço Residencial: Rua Dr. Ovídeo Pires de Campos, 225 - 5º andar		Bairro: Cerqueira César	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05403-010	Email: antonio.pereira@hc.fm.usp.br
Telefone: 1126616200, 1130618798, 1126617704		Fax:	

A.1.2.3. Coordenador

Nome: GERSON CHADI		Cargo: Coord. do Centro de Estudos em Neurorregeneração e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) da FMUSP
CPF: 045.118.048-85	RG: 12.330.392	Orgão Expedidor: SSP - SP

Endereço Residencial: Av. Doutor Arnaldo, 455. Sala 2119, 2o. andar - Departamento de Neurologia		Bairro: cerqueira cesar	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 01246-903	Email: gerchadi@usp.br
Telefone: 1130617460		Fax:	

PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Editais Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

A.3. DADOS DO PROJETO

A.3.1. DESCRIÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto: BIOMARCADORES E MECANISMOS CELULARES DO EFEITO DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NO LIQUOR DE DOENTES COM A ELA RESPONSIVOS AO TRATAMENTO	Sigla: ELA-BRASIL
Prazo Execução: 36 Meses	

Objetivo Geral (Objeto da Proposta):

Identificar mecanismos e alvos moleculares relacionados às respostas clínicas em sujeitos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) que receberam infusão intratecal de células tronco mesenquimais (CTM) autólogas incluídos no protocolo clínico NCT02917681 (www.clinicaltrials.gov), utilizando ômicas de última geração combinadas a multiplataformas de biologia de sistemas e validação funcional em sistemas in vitro de neurônios motores transformados a partir de células pluripotenciais induzidas (iPS) de doentes ELA

Metas Físicas:

- 1 - 1 - Processamento do Líquor dos pacientes do estudo
- 2 - 2 - Plataforma de miRNomas
- 3 - 3 - Plataforma de Proteômicas
- 4 - 4 - Análise global dos dados e interpretação de MiRNomas
- 5 - 5 - Análise global dos dados e interpretação de Proteômicas
- 6 - 6 - Plataforma de Redes Moleculares
- 7 - 7 - Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática
- 8 - 8 - Multiplex de alvos e Estratificação dos doentes por PCA
- 9 - 9 - Validação Funcional in Vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA,
- 10 - 10 - Submissão do trabalho científico
- 11 - 11 - Relatório Científico
- 12 - 12 - Contratação de Bolsistas
- 13 - 13 - Importação de material de consumo e equipamentos
- 14 - 14 - Aquisição de licença de Software Qiagen
- 15 - 15 - Aquisição de Computadores de alta performance
- 16 - 16 - Prestação de contas

Justificativa Resumida:

Área Geográfica de Execução:

SAO PAULO

Resumo da Equipe Executora:

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Prof. Dr. Gerson Chadi, Professor Titular de Neurologia Translacional do HC-FMUSP. Responsável pela Unidade de Neurologia Translacional e Centro de Pesquisa em Neurorregeneração e Esclerose Lateral Amiotrófica da FMUSP. Responsável pelo Ambulatório de Pesquisa em ELA do HC-FMUSP e ?Projeto ELA Brasil?. Foi idealizador deste projeto e será responsável pela coordenação do projeto, discussão dos dados para eleição dos biomarcadores de resposta ao tratamento dos doentes ELA com as células tronco mesenquimais. <http://lattes.cnpq.br/8983545591275937>

INVESTIGADORES ASSOCIADOS

Profa. Dra. Claudia da Costa Leite - Instituto de Radiologia, HC-FMUSP. Participará nas análises de suporte em neuroimagem dos pacientes do estudo para eventuais correlações dos achados com os referidos exames dos doentes. <http://lattes.cnpq.br/9491818225740561>

COLABORADORES

Prof. Dr. Dagoberto Callegaro, Médico Chefe dos Ambulatórios de Neurologia do HC-FMUSP, Co-responsável pelo Ambulatório de Pesquisa em ELA do HC-FMUSP. Neste projeto dará suporte no diagnóstico e estratificação dos doentes responsivos e não responsivos. <http://lattes.cnpq.br/5819967300008257>

Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman, Professor Titular da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) e

Neurologia Translacional Coordenador do Núcleo de Tecnologia Celular da PUC-PR, pertencente à Rede Nacional de Terapia Celular do Ministério da Saúde. Neste projeto foi responsável pela geração das células tronco mesenquimais autólogas infundidas nos doentes com ELA.

<http://lattes.cnpq.br/4128313818136391>

Prof. Dr. Edecio Cunha-Neto - Professor Associado e Pesquisador do InCor HC-FMUSP. Participará das análises de bioinformática e biologia de sistemas. <http://lattes.cnpq.br/4482652690766445>

Prof. Dr. Jose Eduardo Kriger - Professor Titular de Genética e Medicina Molecular. HC-FMUSP. Acompanhará os experimentos das IPS e neurônios motores transformados.

<http://lattes.cnpq.br/3600215645187879>

Prof. Dr. Giuseppe Palmisano - Departamento de Ciências Biomédicas. ICB-USP. Suporte nos experimentos de proteômica e análises dos resultados das proteínas desreguladas, auxílio na estratificação dos doentes por análise de PCA

<http://lattes.cnpq.br/7279925544830340>

Dra. Jessica R. Maximino. Pesquisadora Científica - Departamento de Neurologia. HC-FMUSP. Neste projeto irá realizar os experimentos e participar da análise proteômica, interpretação e discussão dos dados gerados. Acompanhamento do processo de modelagem molecular do projeto a serem feitas por aluno de pós-graduação, acompanhamento do TI e das estatísticas geradas.

<http://lattes.cnpq.br/5272578219668194>

Dra Fátima Solange Pasini - Especialista em Laboratório. FMUSP. Neste projeto supervisionar as análises de miRNA e interpretação e discussão dos dados gerados. <http://lattes.cnpq.br/5272578219668194>

Dr. Frederico M. Haidar Jorge - Médico do Ambulatório de Pesquisa em ELA. HC- FMUSP. Responsável pela revisão diagnóstica dos doentes e suporte na avaliação dos resultados moleculares a luz da responsividade clínica dos doentes.

<http://lattes.cnpq.br/2509666506605820>

Prof. Dr. Wellington Paiva - Professor Livre Docente. Neurocirurgião da Unidade de Emergência e do Grupo de Neuro-oncologia da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Participou da infusão das CTM e responsável pela coleta do LCE nos doentes incluídos no estudo. <http://lattes.cnpq.br/6709679031196523>

Pessoal de apoio técnico:

- Iolanda de Paula Oruê ? Biologista do LIM-45. Departamento de Neurologia. FMUSP. Atuará nas fases do preparo das amostras em geral.

- Thereza Florence Dinucci ? Técnica do LIM-45. Departamento de Neurologia. FMUSP. Dará suporte na organização geral dos laboratórios, preparo dos reagentes, catálogo do banco de amostras e guarda dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Doutorandos do Programa Neurologia FMUSP:

Felipe Delatorre Busser- Doutorando do Departamento de Neurologia da FMUSP. Possui experiência em cultura celular e biologia molecular. Está na fase final do seu doutorado e neste projeto participará da etapa de análise proteômica, cultura celular, produção de IPS, interpretação e discussão dos dados gerados.

<http://lattes.cnpq.br/0523389233947969>

Ana Luiza Guimaraes Reis- Doutoranda do Departamento de Neurologia da FMUSP Possui experiência em cultura celular e biologia molecular. Está na fase final do seu doutorado e neste projeto participará da etapa de análise proteômica, cultura celular, produção de IPS, interpretação e discussão dos dados gerados.

<http://lattes.cnpq.br/6678411396153312>

Giane Chaim Jorge - Mestranda do Departamento de Neurologia da FMUSP. Possui experiência em cultura celular e biologia molecular. Está na fase final do seu Mestrado e neste projeto participará da etapa de análise proteômica, cultura celular, produção de IPS, interpretação e discussão dos dados gerados.

<http://lattes.cnpq.br/8032984179774168>

Alberto Andrade de Mello - Médico e em fase final do Doutorado pelo Departamento de Neurologia da FMUSP. Desenvolve o seu projeto atuando no Ambulatório e Pesquisa em ELA do HC-FMUSP. Possui

Resumo do Orçamento:

ITENS SOLICITADOS

O orçamento do projeto está dividido nos seguintes itens:

MATERIAL CONSUMO IMPORTADO R\$320.00,00

BOLSAS: -3 DT3 R\$493.675,00

LICENÇA SOFTWARE R\$27.000,00

EQUIPAMENTOS NACIONAL R\$10.00,00

EQUIPAMAMTNO IMPORTADO R\$728.000,00

Despesas de Importação (20%) R\$ 209.600,00

Despesas Administrativas (5%): R\$ 89.413,75

TOTAL: RS 1.877.688,75

OBS. O detalhamento completo dos itens serem importados estão disponível no campo "ANEXO" deste formulário.

Linha Temática:

Linha Temática 2 - Abordagem terapêutica de Doença Rara (DR), incluindo ensaios clínicos

Subtema:

Biomarcadores de resposta ao tratamento

Descrição do Projeto:

A ELA, doença neurodegenerativa progressiva e fatal, não dispõe de tratamentos farmacológicos capazes de alterar o curso da neurodegeneração motora ou melhorar a qualidade de vida dos doentes adultos que, assim, morrem entre 2,5 a 5 anos após o diagnóstico (Hardiman et al. 2017). A paralisia motora progressiva e generalizada com perda da mobilidade, da funcionalidade dos braços e mãos, fala, deglutição e respiração, isolam o indivíduo em si mesmo e fazem que ele dependa do cuidador e máquinas até a morte (Goutman 2017, Goutman et al. 2022). A alta morbidade da doença e sofrimento dos doentes estimulam pesquisadores mundo afora na busca de novos alvos terapêuticos que, entretanto, mostram-se difíceis de serem translacionados, possivelmente por conta da gigantesca complexidade dos múltiplos e ainda indefinidos mecanismos correlacionados à neurodegeneração (Bonafede, Mariotti 2017, Mejzini et al. 2019).

Neste contexto, as instituições médicas de pesquisa deflagram ensaios clínicos com CTM nos doentes ELA, aproveitando a capacidade descrita destas células interagirem com as vias moleculares do tecido comprometido, através da leitura dos eventos locais, ativação intracelular e secreção de moléculas envolvidas na neuroproteção, anti-inflamação, reparo e cicatrização (Chen et al. 2018, Faravelli et al. 2014). Estes estudos apontam até o momento resultados sutis, porém animadores (Feldman et al. 2014, Petrou et al. 2016).

O racional da utilização das CTM em distúrbios do Sistema Nervoso é amplamente apresentado na literatura. Diferentes tipos de células-tronco são encontradas nos tecidos, entretanto, as CTM, em especial, são estudadas largamente em neurodegenerativas (Gugliandolo et

al. 2019, Kim et al. 2013). Ao contrário da busca pela neuro substituição/reposição de neurônios doentes (ou mortos) pelas terapias com células-tronco (Faravelli et al. 2014), o potencial da utilização da CTM em neurologia deve-se à sua capacidade de interação com o tecido doente do hospedeiro, da sua propriedade de produção de moléculas que interajam com as características do meio em que estão, modulação do microambiente da doença, atenuar os efeitos tóxicos da inflamação e glia reativa próxima aos neurônios motores acometidos pelo processo neurodegenerativo, pelo suporte molecular com ações neurotróficas, dentre outras (Goldman 2016, Lindvall et al. 2012). Ainda, as CTM são capazes de interagir com painéis multifatoriais de citocinas, moléculas da matriz, exossomos,

microRNAs e/ou após a comunicação intercelular com outros tipos de células, desencadeando padrões amplos de sinais neuroprotetores, imunorreguladores e de reparo ou cicatrização (Allers et al. 2014).

CTM produzem fatores neurotróficos e neuro-imunomoduladores capazes de aumentar o trofismo neuronal, a resistência à neurodegeneração e a sobrevida do doente (Soler et al., 2011; Allers et al., 2014; O'Connor and Boulis, 2012; Tanna and Sachan, 2014; Lewis CM, Suzuki, 2014; Thomsen et al., 2014; Hajivalili et al., 2015; Haidet-Phillips and Maragakis, et al., 2015). Dentre as moléculas produzidas pelas CTM, destacam-se as citocinas e os fatores de crescimento, como é o caso das interleucinas, o fator de crescimento insulínico, o fator de crescimento endotelial vascular, os fatores de crescimento de fibroblastos, todos com larga participação nos mecanismos moleculares e celulares de reparo e cicatrização tecidual (Djouad et al., 2007; Suzuki et al., 2008; Soler et al., 2012).

(Dodge et al., 2010; Acsadi et al., 2002; Pun et al., 2006).

CTM secretam citocinas no sítio das lesões na ELA, moléculas capazes de modular a inflamação e as respostas imunes nos locais da neurodegeneração (Hall et al., 1998; Philips and Robberecht, 2011; De Miguel et al., 2012). Neste sentido, trabalhos mostram a capacidade das CTM de atenuar a reatividade microglial e astrocitária, eventos estes precoces e presentes em todas as fases da ELA. As ações das CTM nestas glia cursam com a melhoria dos sintomas dos animais acometidos (Hall et al., 1998; Boucherie et al., 2009). Ressalta-se que moléculas produzidas pela CTM reguladas no microambiente da lesão são capazes de gerar efeitos teciduais parácrinos, ou seja, estimulam as células do sistema nervoso a produzirem moléculas aptas a influenciar os mecanismos celulares, de modo autócrino. Assim, a utilização clínica das CTM na ELA abre uma importante janela temporal dos estudos moleculares (das células e do tecido nervoso) potencialmente capazes de alterar o curso da doença neurológica (Dodge et al., 2010; Acsadi et al., 2002; Pun et al., 2006; Greco and Rameshwar, 2012; Kassis et al., 2011). Tal proposta nos parece perfeitamente possível utilizando ômicas de última geração combinadas à multiplataforma de biologia de sistemas para avaliar o líquido cérebro espinal (LCE) à luz das respostas de estudos clínicos, farmacológicos ou de terapia celular.

As CTM derivadas de células estromais da medula óssea foram capazes de aumentar a sobrevida de roedores modelo da ELA (Forostyak et al., 2011) e os mecanismos experimentais propostos para as ações destas células são os mais diversos, incluindo os seus efeitos na toxicidade glial parácrina como mencionado acima (Boucherie et al., 2009).

Apoiados pelo CNPq e Ministério da Saúde, Instituições Brasileiras lideradas pela Faculdade de Medicina da USP, estudo coordenado pelo Prof. Dr. Gerson Chadi, Titular do Departamento de Neurologia, desenvolveram protocolo clínico fase 1/2 de análise da segurança e eficácia de duas doses intratecais de CTM autólogas obtidas de células estromais da medula óssea, em 27 doentes com ELA

de diferentes regiões do Brasil (NCT02917681). Os resultados em fase de redação (Chadi et al. 2022) demonstraram que o tratamento é seguro, assim como a clara distinção entre doentes responsivos e não responsivos, segundo parâmetros neurológicos mensuráveis. A partir deste momento, uma rede de colaborações foi estabelecida com o objetivo de juntar expertises na busca dos alvos moleculares e vias celulares de sinalização potencialmente envolvidos nos eventos deflagrados pelas CTM nos doentes ELA responsivos e não responsivos ao tratamento. Neste contexto, diversos subprojetos foram iniciados, estes que incluíram vários alunos de pós-graduação dos pesquisadores participantes da proposta.

A maioria dos ensaios clínicos com CTM na ELA em andamento e registrados no www.clinicaltrials.gov não estudam mecanismos de ação dos possíveis efeitos destas células na ELA propriamente ditos, mas clamam por ações diversas relacionadas à doença (Kan et al., 2007; Ilieva et al., 2009; Lindvall et al., 2012; Ren et al., 2012). Ainda, não encontramos relatos de estudos publicados ou registrados no clinicaltrials.gov que tenham usados largas plataformas ômicas de pesquisa molecular na busca de alvos moleculares tampouco vias de sinalização/mechanismos biológicos envolvidos nos possíveis efeitos da terapia celular nos doentes com a ELA.

Finalmente, deve ser ressaltado que a via de administração das CTM empregada neste estudo, especificamente o espaço líquórico da região lombar da coluna vertebral dos doentes ELA, ofereceu a possibilidade da colocação das células em proximidade aos eventos neurodegenerativos da medula espinal contígua abrindo janela para a pesquisa molecular nos aspirados de LCE já que as meninges mais internas não formam barreiras fortes às trocas de moléculas sinalizantes entre o espaço intratecal e o tecido nervoso contíguo (Lewis, Suzuki 2014), sem problemas éticos e de segurança ao doente que pudessem comprometer o estudo.

As Ciências Ômicas são ferramentas modernas e poderosas na identificação de processos fisiológicos normais ou patológicos, bem como, respostas a medicamentos ou intervenções terapêuticas (Vu, Bowser 2017). Ampla gama de biofluidos podem ser objeto de estudos nas Ômicas, o líquido em especial (Hardiman et al. 2017).

Diversos métodos analíticos são explorados, entretanto, as análises de miRNoma e proteoma destacam-se pela alta sensibilidade, permitindo a detecção de miRNAs e proteínas minimamente expressas por neurônios e células gliais do sistema nervoso central e líquido (Ravits et al. 2013). A combinação das ômicas nas modelagens moleculares que empregam ferramentas sofisticadas de bioinformática e algoritmos complexos dá respostas importantes dos mecanismos funcionais das células, e moléculas a eles atreladas com alta significância nos estudos de desordens do Sistema Nervoso (Schumacher-Schuh et al. 2021, Shu et al. 2022).

Nosso grupo é pioneiro em integrar Ciências Ômicas com ferramentas bioinformática que podem contribuir para o entendimento de moléculas relacionadas à resposta clínica da presença das

CTM no LCE de doentes com ELA. Ressalta-se, a análise aqui empregada das redes de interação de proteínas e vias de sinalização no líquido utilizando as ômicas (Moon et al. 2022) aumentando enormemente a possibilidade da identificação de moléculas e mecanismos muito específicos envolvidos no tratamento com as CTM.

IMPORTÂNCIA

Este projeto é pioneiro na proposta de realização de análise proteômica robusta do líquido cefalorraquidiano de pacientes com ELA, submetidos a duas doses intratecais de CTM. As proteínas diferencialmente presentes no LCR das situações e momentos antes do tratamento e 30 dias após a primeira infusão serão identificadas pela técnica sofisticada de proteômica. Este estudo representará grande avanço nas pesquisas com tratamentos por terapias celulares em pacientes ELA. Os resultados facilitarão identificar os efeitos das CTM e possibilitarão apontar alvos mais eficazes para o tratamento da doença e o desenvolvimento de ensaios clínicos mais eficazes, aumentando assim as chances da obtenção de terapêuticas, seja farmacológica, celulares ou de outra natureza que melhore a qualidade de vida dos pacientes com ELA.

Resumo publicável:

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), doença degenerativa do neurônio motor, de progressão rápida, que acomete adultos, levando à paralisia progressiva generalizada, perda da fala, deglutição, respiração e óbito. Sem tratamento específico, a doença acarreta grande sofrimento dos doentes ELA. Estudos envolvendo novas drogas não conseguiram nem ao menos a promoção da melhoria na qualidade de vida dos doentes ELA. Com incidência entre 1,77 a 2,3 casos para cada 100.00 pessoas no Brasil, a ELA é considerada doença rara, o que contribui para que de certa forma seja negligenciada pela indústria farmacêutica.

Os possíveis efeitos positivos das Células Tronco Mesenquimais (CTM) nas Desordens do Sistema Nervoso começam a ser investigados, já que estas células são capazes de interagir com o microambiente da lesão e produzir diversas classes de moléculas potencialmente capazes de interferir com os múltiplos mecanismos neurodegenerativos presentes no microambiente da lesão. Estudo realizado no HC-FMUSP e financiado pelo Ministério da Saúde via CNPq (NCT02917681, clinicaltrials.gov) demonstrou a presença sujeitos Responsivos e

Justificativa:

A ELA é doença neurodegenerativa do adulto que leva à morte dos neurônios motores superior e inferior, de evolução rápida (2 a 5 anos) e sem tratamento (Ravits e Spada 2009; Bäumer et al., 2014). A ELA caracteriza-se como problema social importante, pois acomete indivíduos em idade produtiva e gera custos elevados com cuidados gerais pela incapacidade motora progressiva e de evolução rápida (Dietrich-Neto et al., 2000). A incidência anual difere nas diversas descrições e origens, mas o estudo de meta-análise que avaliou 44 trabalhos, apontou incidência de aproximadamente 1,75 casos para cada 100.000 pessoas em todo o mundo (Marin et al., 2017). No Brasil, a idade de início da doença foi observada entre 45 e 80 anos, e a taxa de incidência na população variou de 1,77 a 2,3 casos para cada 100.000 pessoas, entre os anos de 2004 e 2013 (Moura et al., 2016). Portanto, a ELA é considerada uma doença rara com base em dados oficiais nacionais (Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras- Portaria no 199/ 2014). O diagnóstico é clínico com suporte laboratorial (eletroencefalografia) e requer experiência do neurologista para tal, de modo que os pacientes ficam por mais de 12-16 meses até que saibam o que realmente têm (Hardiman et al., 2011). Sem causa definida ou sem história familiar, a maioria das apresentações clínicas é do tipo esporádica (95%). Contudo, 5% dos casos de ELA apresentam outros casos na família, estes que em geral estão ligados a inúmeros tipos de mutações em mais de 100 genes descritos (Greenberg et al., 2011). Todas as tentativas farmacológicas propostas até então falharam em prolongar a sobrevida ou melhorar a qualidade de vida (Greenberg et al., 2002; Turner et al., 2013). A única medicação aprovada pelas agências reguladoras no Brasil e no exterior para a ELA é o riluzol, um antagonista glutamatérgico com ações limitadas/questionadas na doença (Salameh et al., 2015; Blasco et al., 2014). Mais recente, o edaravone foi aprovado em alguns países; sua eficácia, porém é igualmente questionada, além de custo impraticável (Mackin, 1999; Vieira et al., 2019; Chio et al., 2020).

Diante deste cenário desolador, as instituições médicas de pesquisa deflagram ensaios clínicos com células-tronco em pacientes ELA, buscando ao menos uma tentativa de melhora da qualidade de vida destes doentes; tais estudos ainda apresentam resultados sutis, porém animadores (Feldman et al., 2014; Kim et al., 2014; Petrou et al., 2014).

As abordagens em terapia celular passam a ser propostas para a ELA, já que os enxertos de células interagem com o tecido doente do hospedeiro e respondem de modo específico a suprir eventos e necessidades locais através de mecanismos celulares e moleculares diversificados. Destacam-se, entre eles, a capacidade das CTM enxertadas modular os processos inflamatórios, citotóxicos,

citoprotetivos e degenerativos, além dos mecanismos de reparo e cicatrização (Deans et al., 2000; O'Connor and Boulis, 2012). Deste modo, as CTM surgem como candidatas promissoras em ELA, pois a seletividade da morte dos neurônios motores está vinculada, a mecanismos diversos e multifatoriais, o que torna difícil a identificação de alvos terapêuticos específicos para a doença (Alves et al., 2015; Cleveland and Rothstein, 2001; Kim et al., 2013; Thomsen et al., 2014).

Deve ser ressaltado, contudo, que o racional para as análises dos efeitos positivos da utilização das CTM em doenças neurodegenerativas e na ELA fundamenta-se na capacidade destas células produzirem fatores neurotróficos e neuroimunomoduladores capazes de aumentar o trofismo neuronal, a resistência à neurodegeneração e a sobrevida do doente (Soler et al., 2011; Allers et al., 2014; O'Connor and Boulis, 2012; Tanna and Sachan, 2014; Lewis CM, Suzuki, 2014; Thomsen et al., 2014; Hajivalili et al., 2015; Haidet-Phillips and Maragakis, et al., 2015). Dentre as moléculas produzidas pelas CTM, destacam-se as citocinas e os fatores neurotróficos, como é o caso das interleucinas, o fator de crescimento insulínico, o fator de crescimento endotelial vascular, os fatores de crescimento de fibroblastos, todos com larga participação nos mecanismos moleculares e celulares de reparo e cicatrização tecidual (Djouad et al., 2007; Suzuki et al., 2008; Soler et al., 2012).

Os fatores neurotróficos são moléculas que promovem a sobrevida, com ações potentes aos neurônios embrionários, neonatais e adultos, sendo candidatos terapêuticos na ELA. Dentre aqueles com ações neurotróficas aos neurônios motores, destacam-se o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), fator de crescimento do cérebro (BDNF), o fator de crescimento ciliar (CNTF), a neurotrofina-3 (NT-3), o fator de crescimento insulínico 1 (IGF1), o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), entre outros (Tovar-Y-Romo et al., 2014). A produção destas moléculas explicaria ao menos em parte os efeitos positivos das terapias com as CTM na ELA, o que tem estimulado a manipulação delas para a produção de níveis aumentados destes fatores (Karussis et al., 2010). De fato, discute-se que os efeitos promissores apontados nas análises pré-clínicas se devam a capacidade das CTM secretarem moléculas com ações tróficas sobre os neurônios motores, moléculas estas essenciais à manutenção da função e sobrevida deles (Dodge et al., 2010; Acsadi et al., 2002; Pun et al., 2006). Os ensaios pré-clínicos mostram que as CTM migram até o local das lesões e liberam nestes locais os fatores capazes de conter eventos apoptóticos e desmielinizantes (Greco and Rameshwar, 2012; Kassis et al., 2011). CTM humanas geneticamente modificadas que expressam quantidades aumentadas de fatores neurotróficos desaceleraram eventos patológicos e aumentaram a sobrevida de ratos modelo da ELA (Suzuki et al., 2008).

Discussões adicionais são feitas sobre o potencial das CTM secretarem outros grupos de moléculas no sítio das lesões na ELA respostas imunes nos locais da neurodegeneração, já que análises celulares e moleculares nos modelos animais apontam a participação de tais eventos na doença (Hall et al., 1998; Philips and Robberecht, 2011; De Miguel et al., 2012). Neste sentido, trabalhos mostram a capacidade das CTM de atenuar a reatividade microglial e astrocitária, eventos estes precoces e presentes em todas as fases da ELA. As ações das CTM nestas glias cursam com a melhoria dos sintomas dos animais acometidos (Hall et al., 1998; Boucherie et al., 2009). Pelo exposto acima, fica absolutamente claro que as CTM fazem uma leitura do microambiente da lesão, passam a secretar moléculas capazes de modificar o microambiente local, que no caso das doenças neurodegenerativas, a ELA em particular, interferem com o estado trófico (morte/sobrevida) dos neurônios e com o estado de reativação das células gliais vizinhas aos neurônios doentes, possivelmente mudando a sinalização destas células para uma sinalização parácrina em direção à proteção neuronal, antiinflamação, reparo e cicatrização. De fato, é bem possível que as respostas moleculares autócrinas e parácrinas das células do parênquima nervoso no microambiente da lesão, influenciadas pelo estímulo das CTM ali colocadas, ao que tudo indica, é o principal mecanismo da neuroproteção neuronal (Abdul Wahid et al., 2016; Feldman et al., 2014; Goldman, 2016; Lindvall, 2015; Greco and Rameshwar, 2012). Tais eventos celulares descritos em sistemas in vitro e no modelo animal, começam a entrar na fase de pesquisa molecular para melhor entendimento dos fenômenos atrelados à terapia celular. Entretanto, o nosso grupo está muito à frente destas investigações ao deflagrar projetos envolvendo grandes e poderosas plataformas ômicas e integradas entre si (não temos notícias de outros grupos aplicando a integração) e algoritmos complexos de modelagem molecular na busca por alvos moleculares e mecanismos celulares envolvidos nas respostas teciduais positivas nos doentes ELA que receberam infusões intratecais de CTM.

Deve ser ressaltado que a ELA humana é uma doença multifatorial que envolve complexas e imbricadas vias moleculares, o que dificulta ou impede resultados efetivos aos tratamentos propostos, a terapia celular inclusive, o que torna imperioso a pesquisa molecular naqueles doentes responsivos às CTM que receberam. Este conceito abre a perspectiva da identificação de alvos moleculares específicos às ações positivas e também as não positivas das CTM na ELA, o que permitiria em pouco tempo a elaboração de abordagem farmacológica específica a cada doente nos moldes da Medicina Personalizada, de fato, o caminho que pretendemos percorrer.

Neste contexto, identificamos que trabalhos para identificação de biomarcadores de resposta à presença das CTM é escasso na literatura, sendo este projeto pioneiro na proposta de identificar mecanismos e alvos moleculares relacionados aos desfechos clínicos em doentes com ELA que receberam infusão intratecal CTM, utilizando ômicas de última geração combinadas à multiplataforma de biologia de sistemas. Os biomarcadores, sejam eles proteínas e/ou miRNAs diferencialmente presentes no LCE após a presença das CTM, identificados pelas metodologias ômicas, representarão grande avanço nas pesquisas em ELA e permitirão o desenvolvimento de ensaios clínicos mais eficazes, aumentando assim as chances da obtenção de terapêuticas, sejam farmacológicas, celulares ou de outra natureza que possam melhorar a qualidade de vida, prolongar a sobrevida ou mesmo levar a cura de doentes ELA.

Finalmente, as moléculas descobertas como biomarcadores de resposta ao tratamento serão checadas de forma funcional em neurônios motores transformados a partir de células IPS reprogramadas de doentes com ELA esporádica, o que abre a perspectiva dos Alvos serem avaliados em ensaios clínicos fase 1 no futuro bem próximo.

Grau de Inovação:

Torna-se essencial avaliar o LCE dos participantes do estudo quanto à identificação de mecanismos e alvos moleculares relacionados às respostas clínicas dos doentes com ELA que receberam infusão intratecal de CTM utilizando ômicas de última geração combinadas à multiplataforma de biologia de sistemas. O LCE dos sujeitos do protocolo será analisado antes da primeira infusão e 30 dias após a presença das CTM. Os alvos indicados como possíveis biomarcadores de resposta à presença da CTM serão utilizados em estudos funcionais, a metodologias de iPSC será aplicada para obter neurônios motores de doentes com ELA a partir de tecidos periféricos. Os estudos funcionais serão realizados utilizando neurônios motores diferenciados a partir de células iPSCs reprogramadas de células mononucleares de sangue periférico de pacientes com ELA e aplicados à metodologias de última geração como o CRISP, que tem potencial para revolucionar a terapia personalizada.

A tecnologia das células-tronco pluripotentes induzidas (do inglês, induced pluripotent stem cells - iPSC) é uma forma versátil e inovadora de se gerar células-tronco pluripotentes a partir de células somáticas de indivíduos adultos. Essa técnica requer apenas a biópsia de alguns milímetros de diâmetro da pele para o isolamento dos fibroblastos ou a extração das células mononucleares do sangue periférico de pacientes, e a partir dessas amostras, as células são isoladas e expandidas para gerar as iPSC. Esse processo é possível através da expressão de um conjunto definido de fatores de transcrição (c-Myc, OCT3/4, KLF4 e SOX2) (Takahashi et al., 2007a; Takahashi et al., 2007b). A transdução genética desses oncogenes é conseguida através de vetores retrovirais ou lentivírus.

As células iPSC são morfológica e fenotipicamente semelhantes às células-tronco embrionárias (do inglês, Embryonic stem cells - ESC) e oferecem possibilidades únicas para a pesquisa em medicina regenerativa. Este método tem sido aplicado com sucesso para se estudar neurônios motores e células gliais diferenciadas in vitro a partir de iPSC de pacientes com ELA (Dimos et al., 2008; Mitne-Neto et al., 2011; Sareen et al., 2013; Zhang et al., 2013; Chen et al., 2014). Neurônios motores derivados de iPSC parecem se comportar como neurônios adultos e mesmo que não representem possibilidade terapêutica direta, essas células são extremamente interessantes para estudar mecanismos associados com as formas particulares da doença, modelar interações celulares e testar novos tratamentos para a ELA (Richard e Maragakis, 2014).

Neurônios motores gerados a partir de células-tronco embrionárias humanas foram os primeiros a permitirem a modelagem in vitro da ELA relacionada à mutações específicas (Li et al., 2005; Di Giorgio et al., 2008; Marchetto et al., 2008). No entanto, este método tinha limitações de correlação genótipo/fenótipo, questões éticas e a impossibilidade de se estudar as formas esporádicas da ELA. A primeira demonstração de que as iPSC humanas poderiam ser diferenciadas em neurônios motores veio de Eggan e colaboradores usando fibroblastos obtidos a partir de um indivíduo com ELA familiar com a mutação SOD1L144F (Dimos et al., 2008). Usando métodos previamente relatados (Wichterle et al., 2002) para diferenciar células-tronco embrionárias humanas para neurônios motores em modelo murino e uma combinação de agonista do sonic hedgehog e ácido retinóico (RA) os autores demonstraram a geração de neurônios motores com uma eficiência de aproximadamente 20%. Este trabalho preparou o palco para o futuro desenvolvimento dos neurônios motores a partir das iPSC dos pacientes com ELA. Amoroso e colaboradores aumentaram a eficiência na geração de neurônios motores diferenciados a partir das iPSC e demonstraram as propriedades eletrofisiológicas clássicas, incluindo a atividade de cálcio espontânea e potenciais de ação. Esses neurônios também foram capazes de projetar axônios após serem transplantados na medula espinhal de galinhas (Amoroso et al., 2013).

Em publicação recente do nosso laboratório, a análise da expressão gênica dos neurônios motores derivados de iPSC reprogramadas dos fibroblastos dos nervos de pacientes com ELA esporádica mostraram a participação da mitocôndria nos processos de morte celular do neurônio na doença. Nossos resultados mostraram que os neurônios motores diferenciados são capazes de recapitular os principais mecanismos de neurodegeneração e podem oferecer uma oportunidade para a investigação translacional da ELA (Alves et al., 2015). Desta forma o estudo funcional dos biomarcadores de resposta ao tratamento em neurônio motores diferenciados a partir de células iPSCs reprogramadas de células mononucleares de sangue periférico de pacientes com ELA esporádica parece promissor e irá contribuir para a medicina

Risco Tecnológico:

A proposta apresentada apresenta baixo risco para o desenvolvimento do produto já que as metodologias aqui empregadas são de última geração, consagradas internacionalmente pelos principais centros de pesquisa no mundo, 90% já foi implantada e testada e empregada pelos integrantes que possuem expertise nos temas aqui proposto. Destaca-se as Plataformas Ômicas, Proteômica, miRNômica e Redes de Interação Molecular e Biomarker Discovery pelo IPA, metodologia molecular de última geração na pesquisa de Alvos Moleculares e Biomarcadores

amplamente revisadas na literatura e empregada com sucesso pelos participantes da proposta. Notória o é a vasta experiência dos participantes em Bioinformática de Sistemas e Modelagem Molecular na busca de biomarcadores. Destaca-se ainda, as análises funcionais de verificação dos alvos apontados nos neurônios motores transformados a partir de Células pluripotenciais induzidas (IPs) de doentes com a ELA o que de mais moderno e alta tecnologia na pesquisa da validação funcional de biomarcadores. O grupo foi o pioneiro no mundo a produzir estes neurônios de doentes com a forma Esporádica da doença, algo absolutamente relevante pois compreende 95% dos casos e descreveu importantes marcadores mitocôndrias envolvidos no processo neurodegenerativos, empregando algumas das ômicas aqui descritas. Os 10% restante que ainda não foi implantado, refere-se à aplicação de algoritmos matemáticos adicionais no processo de pós modelagem molecular que equipe acaba de desenvolver e a transformação do produto em software específico pelo bioinformata participante. Deste modo, os 10% também são de risco controlado já que o processo está bem avançado no nosso setor.

Relevância e abrangência da Inovação para atingimento do obj. da Seleção pública e Linha Temática:

A alta morbidade e sofrimento imposto pela progressão da doença aos portadores da ELA e a ausência absoluta de quaisquer medicamentos capazes de melhorar a qualidade de vida, velocidade das perdas funcionais e desfecho fatal estimulam protocolos clínicos de efeitos de novas drogas e novas abordagens terapêuticas (Bonafede, Mariotti 2017, Hardiman et al. 2017). Entretanto, maior entrave na realização dos estudos clínicos ainda esbarra na ausência de biomarcadores de diagnóstico precoce, biomarcadores de estadiamento clínico da doença e de biomarcadores mensuráveis e reprodutíveis dos efeitos das propostas em análise na ELA (Maximino et al. 2022)). Desta forma, esta proposta que busca identificar biomarcadores dos efeitos clínicos às infusões de CTM no líquido cérebro espinal de doentes ELA irá, além de confirmar as respostas clínicas nos sujeitos responsivos e não responsivos ao tratamento, identificar os mecanismos moleculares das respostas, e principalmente as principais moléculas alvo destas respostas. Isto abrirá a possibilidade da substituição da terapia celular pela terapia farmacológica nestes doentes o que poderia garantir com maior sucesso a interrupção da neuroregeneração e parada da evolução da doença, melhora na qualidade de vida e sobrevida dos doentes.

O pioneirismo da proposta na identificação dos biomarcadores em resposta à presença das CTM, colocará Brasil na vanguarda da Pesquisa Mundial de Biomarcadores em ELA, facilitando, assim, os ensaios de alvos terapêuticos personalizado, certamente os resultados aqui esperados serão rapidamente incorporados nos centros de atendimento à ELA do Brasil com benefícios à assistência

aos pacientes ELA de todos os Estados da Federação e nacionalização de ensaios clínicos para a doença.

Além do grande benefício aos pacientes ELA, o projeto, assim, permitirá que os vários alunos de mestrado e pós-doutorado E especialistas envolvidos na pesquisa ELA no Brasil venham a se inserir e participar da somatória de esforços científicos multidisciplinares em torno da temática comum que pode contribuir para a solução desta doença neurodegenerativa.

Finalmente, a metodologia na determinação dos alvos moleculares envolvidos nos efeitos positivos do tratamento das CTM nos pacientes

ELA e a posterior substituição destas pelo tratamento farmacológico indicados pelos alvos descritos poderá ser rapidamente aplicado a outras doenças raras que certamente apresentam características de alta morbidade e sem tratamento específico, com benefícios amplos a esse grupo de doenças. Deste modo, a proposta temática aqui sugerida, atrela em si alto potencial de benefícios concretos ao grupo de Doenças Raras que, juntas, acometem ao redor de 8% da população mundial. Considerando a gravidade destas doenças, que causam alto sofrimento não apenas aos seus portadores, mas também aos seus cuidadores e familiares que frequentemente têm a sua saúde comprometida, atrelado ainda ao peso social inerente à incapacidade de se manterem produtivos, a metodologia de busca de alvos moleculares com potencial ao desenvolvimento de alvos terapêuticos específicos para a ELA será sem dúvida de alta relevância e impacto para a sociedade como um todo.

Metodologia:

Sujeitos. Proposta faz parte do protocolo clínico 1.664.413 (CAPPEsq-HCFMUSP), cujos detalhes estão registrados no site clinicaltrials.gov, #NCT02917681, foi realizado no HC-FMUSP, sob responsabilidade do Professor Gerson Chadi, e que envolveu a obtenção CTM derivadas da medula óssea de 28 doentes de diversas regiões do Brasil com diagnóstico de ELA e a infusão de duas doses intratecais de CTM autólogas (1 x 10⁶ CTM/Kg, cada) no espaço subaracnóideo (lombor) em intervalo de 30 dias. Registros clínicos e neurofuncionais (descritos no site acima) foram aplicados por 9 a 10 meses antes e após as infusões. Pacientes Responsivos e Não Responsivos foram caracterizados. LCE foi coletado antes de cada infusão para a caracterização da inter-relação entre as ômicas miRNomas, Proteomas e Redes Moleculares. Os Alvos Moleculares (Biomarcadores) e Mecanismos Celulares relativos aos efeitos clínicos do tratamento, objeto desta proposta são procurados por metodologia avançada de Bioinformática e Modelagem Molecular de última geração.

Biomarcadores Em Resposta ao Tratamento com CTM. Os Alvos Moleculares em resposta ao tratamento, no LCE dos sujeitos ELA, serão investigados por análise integrada de TRÊS plataformas de estudos moleculares:

1- Plataforma de miRNomas. A expressão dos miRNAs é analisada em largos painéis de miRNAs (TLDA) e os detalhes metodológicos descritos (Chadi et al. 2022). Agrupamento hierárquico na identificação dos miRNAs foi realizada (MeV, v 4.8; Linear Models for Microarray Data) (Ritchie et al. 2015). Moléculas alvos dos miRNAs derregulados serão pontados (miRò v2.0 e miRWalkv2.0).

2- Plataforma de Proteômicas. A análise proteômica é feita como descrita por Palmisano et al., 2010 e Kawahara et al. 2018, empregando plataforma nLC-MS/MS combinando cromatografia líquida de nanofluxo com espectrometria de massa/LTQ-Orbitrap. As proteínas identificadas como diferencialmente expressas são selecionadas e seus peptídeos mapeados no banco de dados PeptideAtlas.

3- Plataforma de Redes Moleculares. As moléculas comuns às plataformas ômicas acima são submetidas ao DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, v 6.8) que identifica as vias de sinalização e os mecanismos biológicos, bem como as suas moléculas relacionadas, utilizando bancos de dados específicos (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes e Gene Ontology Consortium Annotation e categorizadas nas Vertentes KEGG/Vias de Sinalização, Processos Biológicos, Componentes Celulares e Funções Moleculares (Huang et al. 2009). As moléculas serão ranqueadas segundo sua presença Intra-vertentes ou Inter-vertentes. Adicionalmente, Redes de Interação Proteína-Proteína serão construídas (Warde-Farley et al., 2010) e 20 moléculas com maior relevância serão apontadas pelos parâmetros de centralidade betweenness e degree (Scardoni et al. 2009). Ingenuity Pathway Analysis (Qiagen) é utilizado na verificação dos Alvos Moleculares relativos aos miRNAs.

Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática. Os alvos moleculares apontados nas análises acima serão em seguida modelados por algoritmos Intra-vertentes e Inter-vertentes, segundo metodologia desenvolvida pioneiramente pela nossa equipe (Chadi et al. 2022). A análise Intra-vertente apontará moléculas de destaque nas categorias dentro das Vertentes ranqueadas e nomeadas como de 1ª e 2ª grandezas, e, 1ª e 2ª grandezas depuradas. Algoritmos específicos são aplicados na análise Inter-vertente que determinam as moléculas de 1ª e 2ª grandezas, e, 1ª e 2ª grandezas depuradas. As moléculas acima, bem como suas categorias relacionadas passam por nova modelagem molecular com algoritmos específicos e as moléculas e vias de alto realce são finalmente apontadas.

Multiplex na definição dos alvos entre os doentes. A regulação das moléculas alvos identificadas será quantificada pelo LUMINEX (que quantifica moléculas em baixas concentrações no LCEt nos doentes agrupados em Responsivos e Não-Responsivos segundo os testes clínicos aplicados).

Confrontação dos Resultados a partir da Estratificação dos Doentes pela PCA. Os sujeitos serão adicionalmente estratificados pela similaridade da regulação dos alvos moleculares apontados pelas plataformas ômicas acima, utilizando a PCA (Principal component analysis) que faz a análise multivariada não supervisionada de componentes principais nas moléculas quantificadas entre sujeitos (Plataforma quimiométrica, MetaboAnalyst, 5.0). Os alvos moleculares apontados nos subgrupos de doentes indicados pelo PCA serão confrontados com aqueles indicados pela modelagem molecular descrita acima para a determinação do grau de importância deles e dos seus mecanismos celulares à Responsividade Clínica.

Validação Funcional in Vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA. Culturas de Neurônios Motores Transformados a partir de Células Pluripotenciais Induzidas (IPS) de doentes ELA serão tratadas com agonistas ou antagonistas ou oligonucleotídeos anti-sense de cada um dos alvos identificados como biomarcador de responsividade e não responsividade ao tratamento com CTM, através da quantificação da velocidade de decaimento (morte) destes NM (Alves et al. 2015). A metodologia foi originalmente desenvolvida no nosso grupo que gerou pela primeira vez Neurônio Motor Transformada de doentes com a forma esporádica da ELA.

Palavras-chave:

Esclerose Lateral Amiotrófica
Técnicas ômicas
Célula-Tronco Mesenquimal
Biomarcador
Líquido cérebro espinal

Resultados esperados:

Identificação de novos biomarcadores de miRNA de proteínas no LCE de doentes que receberam 2 infusões de CTM
Identificação de novos biomarcadores de proteínas no LCE de doentes que receberam 2 infusões de CTM
Identificação contribui para elucidar o papel dos efeitos relacionados ao tratamento com as CTM nos doentes com ELA
estudo funcional permitirá identificar moléculas que possam ser utilizadas como alvos terapêuticos na ELA

PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Edital Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 1 - 1 - Processamento do líquido dos pacientes do estudo

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Processamento do líquido dos pacientes do estudo	Resultados obtidos do processamento	1	12

META FÍSICA: 2 - 2 - Plataforma de miRNomas

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Plataforma de miRNomas	Resultados de identificação dos miRNAs	7	18

META FÍSICA: 3 - 3 - Plataforma de Proteômicas

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Plataforma de Proteômicas	Resultados da identificação das proteínas	7	18

META FÍSICA: 4 - 4 - Análise global dos dados e interpretação de MiRNomas

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Análise global dos dados e interpretação de MiRNomas	Relatório de interpretação de MiRNomas	13	24

META FÍSICA: 5 - 5 - Análise global dos dados e interpretação de Proteômicas

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Análise global dos dados e interpretação de Proteômicas	Relatório de interpretação de Proteômicas	13	24

PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Edital Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 6 - 6 - Plataforma de Redes Moleculares

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Plataforma de Redes Moleculares	Relatório de identificação das vias de sinalização e os mecanismos biológicos, bem como as suas moléculas relacionadas	13	24

META FÍSICA: 7 - 7 - Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática	Relatório apontando moléculas de destaque nas categorias dentro das Vertentes ranqueadas e nomeadas	13	24

META FÍSICA: 8 - 8 - Multiplex de alvos e Estratificação dos doentes por PCA

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Multiplex de alvos e Estratificação dos doentes por PCA	Relatório com a quantificação de moléculas em baixas concentrações no LCET nos doentes agrupados em Responsivos e Não-Responsivos segundo os testes clínicos aplicados	13	24

META FÍSICA: 9 - 9 - Validação Funcional in Vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA.

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Validação Funcional vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA.	Resultados das culturas tratadas com agonistas ou antagonistas ou oligonucleotídeos anti-sense de cada um dos alvos identificados como biomarcador de responsividade e não responsividade ao tratamento com CTM, através da quantificação da velocidade de decaimento (morte) destes NM	19	36

META FÍSICA: 10 - 10 - Submissão do trabalho científico

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Submissão de trabalho científico	Artigos Publicados	19	36

PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Edital Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 11 - 11 - Relatório Científico

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Relatório Científico	Aprovação dos Relatórios Científicos submetidos a FINEP	12	36

META FÍSICA: 12 - 12 - Contratação de Bolsistas

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Contratação de Bolsistas	Contrato assinado	2	36

META FÍSICA: 13 - 13 - Importação de material de consumo e equipamentos

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Importação de material de consumo e equipamentos	Confirmação do Pedido, Deferimento da Licença de Importação, Recebimento da Fatura Comercial, Emissão de Conhecimento de Embarque, Recebimento do Contrato de Cambio, Deferimento da Declaração de Importação e Recebimento da Declaração de Transporte	1	24

META FÍSICA: 14 - 14 - Aquisição de licença de Software Qiagen

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Aquisição de licença de Software Qiagen	Recebimento da proposta, Confirmação de compra, recebimento da Nota fiscal, comprovante de pagamento	1	6

META FÍSICA: 15 - 15 - Aquisição de Computadores de alta performance

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Aquisição de Computadores de alta performance	Recebimento da proposta, Confirmação de compra, recebimento da Nota fiscal, comprovante de pagamento	1	6

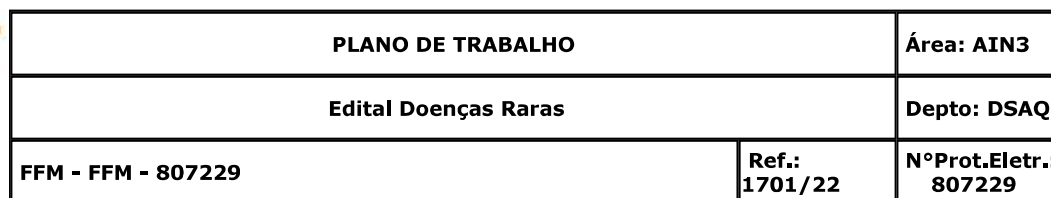


PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Edital Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 16 - 16 - Prestação de contas

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Prestação de Contas	Aprovação do Relatório Financeiro pela FINEP	12	36



B.3.1 PLANO DE APLICAÇÃO

(Valores em R\$)

[illegible]

PLANO DE TRABALHO		Área: AIN3
Edital Doenças Raras		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

B.3.3. ORÇAMENTO

B.3.3. CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO / FNDCT

(Valores em R\$)

METAS FINANCEIRAS		PARCELAS (MÊS)	TOTAL
Código	Grupos/Elementos de Despesas	1ª (1)	
3. DESPESAS CORRENTES		733.295,49	733.295,49
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	733.295,49	733.295,49
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00
33.00.30	Material de Consumo	320.000,00	320.000,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	0,00	0,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	306.661,69	306.661,69
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	106.633,80	106.633,80
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		738.000,00	738.000,00
44.00.00	Investimentos	738.000,00	738.000,00
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	738.000,00	738.000,00
TOTAL GERAL		1.471.295,49	1.471.295,49

Edital Doenças Raras	Área: AIN3	Depto.: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

B.3.3. ORÇAMENTO

B.3.3. CONTRAPARTIDA

(Valores em R\$)

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

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

Edital Doenças Raras	Área: AIN3	Depto.: DSAQ
FFM - FFM - 807229	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229

B.3.3. ORÇAMENTO

B.3.3. CONTRAPARTIDA

(Valores em R\$)

Instituição: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA [Proponente]

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

RELAÇÃO DE ITENS ORIGINAL**Edital Doenças Raras**

FFM - FFM - 807229

Nº Protocolo:
807229**B.3. ORÇAMENTO****B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1****33.00.30: Material de Consumo Importado**

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Reagentes para culturas de neurônios motores	Reagentes para o sistema in vitro de neurônios motores transformados e nos experimentos de validação nos experimentos de alvos apontados.	FFM	10	20.000,00	200.000,00
Reagentes para sistema funcionais	Para os experimentos de validação em laboratório	FFM	5	20.000,00	100.000,00
Material Plastico para rotina laboratorial	Materiais necessários para realizar o projeto	FFM	100	200,00	20.000,00
VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:					320.000,00

Edital Doenças Raras

FFM - FFM - 807229

**Nº Protocolo:
807229**

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.39: Despesas Acessórias de Importação

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Despesas Acessórias de Importação	Despesas com logística, câmbio, liberações alfandegárias dos materiais de consumo e equipamentos importados	FFM	1	209.600,00	209.600,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

209.600,00

Edital Doenças Raras

FFM - FFM - 807229

**Nº Protocolo:
807229**

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.39: Outras Despesas com Serviços de Terceiros/Pessoa Jurídica

HCFMUSP							
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Periodo	Encargos(R\$)	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Aquisição de Software Qiagen	SOFTWARE necessário para compreender e analisar os dados ômicos complexos e realizar análises e interpretações de dados perspicazes, colocando seus resultados experimentais no contexto de sistemas bio	FFM	1	1	0	27.000,00	27.000,00
Despesas Administrativas do Projeto	Referente ao gerenciamento financeiro do projeto	FFM	1	1	0	70.061,69	70.061,69

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

97.061,69

Edital Doenças Raras

FFM - FFM - 807229

**Nº Protocolo:
807229**

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.90.18: Serviços de Terceiros - Bolsas

HCFMUSP							
Justificativa	Nome Bolsista	Destinação	Tipo de Bolsa	Nº Meses	Hora/Mes	Valor Hora	Total (R\$)
Bioinformata com conhecimento prévio em bioinformática que almeje expandir seus conhecimentos para a criação de sistemas complexos de múltiplos algori	A Contratar 1	FFM	AP2	35	27	37,61	35.541,45
Matemático com capacidade para participar na definição de melhores algoritmos nas situações biológicas apresentadas pela equipe no processo de modela	A Contratar 2	FFM	AP2	35	27	37,61	35.541,45
Doutor com experiência prévia em IPSCs para atuar nos experimentos funcionais e testes dos biomarcadores identificados no LCE de doentes com ELA trata	A Contratar 3	FFM	DTI-C	35	27	37,62	35.550,90

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

106.633,80

Edital Doenças Raras	
FFM - FFM - 807229	Nº Protocolo: 807229

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

44.00.52: Equipamento e Material Permanente Nacional

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Microcomputador alta performance	Destinados aos laboratórios onde o projeto será executado, necessários para atuar na interface com os equipamentos, administração da utilização dos equipamentos, geração de relatórios de análises e de	FFM	1	10.000,00	10.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:	10.000,00
--	-----------

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

44.00.52: Equipamento e Material Permanente Importado

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Countess 3 FL Automated Cell Counter e seus respectivos acessórios	Contadores de células automatizado com fluorescência de alto desempenho projetado para atender às necessidades do laboratório para contagem de células precisa. O equipamento permitirá contar células	FFM	1	113.000,00	113.000,00
EVOS Cell Imaging Systems M5000 e seus respectivos acessórios	O sistema de imagem EVOS incorpora câmeras de alta resolução, fontes de luz LED brilhantes e controladas digitalmente e software para capturar de imagens qualidade para publicação. Este microscópio	FFM	1	230.000,00	230.000,00
Sistema de automação MICROLAB PREP - Hamilton 10 CANAIS	Equipamento de automação de pipetagem de meios de cultura no sistemas in vitro de NM transformados na validação dos alvos apontados, irá permitir a manipulação rápida de pipetagem de forma a uniformiz	FFM	1	270.000,00	270.000,00
Incubadora CO2 para EVOS	Incubadora compatível com o equipamento EVOS Cell Imaging Systems M5000 a ser adquirido nesse projeto	FFM	1	115.000,00	115.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

728.000,00

EDITAL DOENÇAS RARAS		
ELA-BRASIL	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229
BIOMARCADORES E MECANISMOS CELULARES DO EFEITO DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NO LIQUOR DE DOENTES COM A ELA RESPONSIVOS AO TRATAMENTO		Contrato/Convênio Finep: 01.23.0716.00

METAS FÍSICAS

1 - Processamento do líquido dos pacientes do estudo	
• Processamento do líquido dos pacientes do estudo	Período: 28/11/2023 a 28/10/2024
2 - Plataforma de miRNomas	
• Plataforma de miRNomas	Período: 28/05/2024 a 28/04/2025
3 - Plataforma de Proteômicas	
• Plataforma de Proteômicas	Período: 28/05/2024 a 28/04/2025
4 - Análise global dos dados e interpretação de MiRNomas	
• Análise global dos dados e interpretação de MiRNomas	Período: 28/11/2024 a 28/10/2025
5 - Análise global dos dados e interpretação de Proteômicas	
• Análise global dos dados e interpretação de Proteômicas	Período: 28/11/2024 a 28/10/2025
6 - Plataforma de Redes Moleculares	
• Plataforma de Redes Moleculares	Período: 28/11/2024 a 28/10/2025
7 - Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática	
• Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática	Período: 28/11/2024 a 28/10/2025
8 - Multiplex de alvos e Estratificação dos doentes por PCA	
• Multiplex de alvos e Estratificação dos doentes por PCA	Período: 28/11/2024 a 28/10/2025
9 - Validação Funcional in Vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA.	
• Validação Funcional vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA.	Período: 28/05/2025 a 28/10/2026
10 - Submissão do trabalho científico	
• Submissão de trabalho científico	Período: 28/05/2025 a 28/10/2026
11 - Relatório Científico	
• Relatório Científico	Período: 28/10/2024 a 28/10/2026
12 - Contratação de Bolsistas	
• Contratação de Bolsistas	Período: 28/12/2023 a 28/10/2026
13 - Importação de material de consumo e equipamentos	
• Importação de material de consumo e equipamentos	Período: 28/11/2023 a 28/10/2025

14 - Aquisição de licença de Software Qiagen

- Aquisição de licença de Software Qiagen

Período:
28/11/2023 a 28/04/2024

15 - Aquisição de Computadores de alta performance

- Aquisição de Computadores de alta performance

Período:
28/11/2023 a 28/04/2024

16 - Prestação de contas

- Prestação de Contas

Período:
28/10/2024 a 28/10/2026

EDITAL DOENÇAS RARAS		
ELA-BRASIL	Ref.: 1701/22	NºProt.Eletr.: 807229
BIOMARCADORES E MECANISMOS CELULARES DO EFEITO DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NO LIQUOR DE DOENTES COM A ELA RESPONSIVOS AO TRATAMENTO		Contrato/Convênio Finep: 01.23.0716.00

METAS FÍSICAS COM EQUIPE

16 - Prestação de contas

- Prestação de Contas Período:
28/10/2024 a 28/10/2026
 - CPF: 087.976.968-89 Janete Santana de Oliveira
 - CPF: 023.228.478-44 Marina Pires Rio Caldeira
 - CPF: 119.139.968-08 Marcus Welby Pacheco Lima
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

15 - Aquisição de Computadores de alta performance

- Aquisição de Computadores de alta performance Período:
28/11/2023 a 28/04/2024
 - CPF: 119.139.968-08 Marcus Welby Pacheco Lima
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

14 - Aquisição de licença de Software Qiagen

- Aquisição de licença de Software Qiagen Período:
28/11/2023 a 28/04/2024
 - CPF: 119.139.968-08 Marcus Welby Pacheco Lima
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

13 - Importação de material de consumo e equipamentos

- Importação de material de consumo e equipamentos Período:
28/11/2023 a 28/10/2025
 - CPF: 087.976.968-89 Janete Santana de Oliveira
 - CPF: 119.139.968-08 Marcus Welby Pacheco Lima
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

12 - Contratação de Bolsistas

- Contratação de Bolsistas Período:
28/12/2023 a 28/10/2026
 - CPF: 023.228.478-44 Marina Pires Rio Caldeira
 - CPF: 119.139.968-08 Marcus Welby Pacheco Lima
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

11 - Relatório Científico

- Relatório Científico Período:
28/10/2024 a 28/10/2026
 - CPF: 111.189.578-30 Iolanda de Paula Oruê
 - CPF: 384.067.188-46 Felipe Delatorre Busser
 - CPF: 000.000.000-00 Alberto Andrade de Mello
 - CPF: 097.451.586-82 Ana Luiza Guimarães Reis
 - CPF: 307.212.268-76 Joyce Meire Gilio
 - CPF: 185.096.618-47 Jessica Ruivo Maximino
 - CPF: 072.273.168-07 Fátima Solange Pasini
 - CPF: 303.632.758-43 Frederico Mennucci de Haidar Jorge
 - CPF: 623.241.523-04 Wellingson Silva Paiva
 - CPF: 144.561.568-13 José Eduardo Kriger
 - CPF: 704.988.881-85 Giuseppe Palmisano
 - CPF: 444.112.191-15 Edecio Cunha-Neto
 - CPF: 126.141.598-16 Claudia da Costa Leite
 - CPF: 167.864.759-49 Paulo Roberto Slud Brofman
 - CPF: 052.268.218-91 Dagoberto Callegaro

10 - Submissão do trabalho científico

- Submissão de trabalho científico
- Período:
28/05/2025 a 28/10/2026
- CPF: 384.067.188-46

Felipe Delatorre Busser
- CPF: 000.000.000-00

Alberto Andrade de Mello
- CPF: 185.096.618-47

Jessica Ruivo Maximino
- CPF: 072.273.168-07

Fátima Solange Pasini
- CPF: 303.632.758-43

Frederico Mennucci de Haidar Jorge
- CPF: 623.241.523-04

Wellingson Silva Paiva
- CPF: 144.561.568-13

José Eduardo Kriger
- CPF: 704.988.881-85

Giuseppe Palmisano
- CPF: 444.112.191-15

Edecio Cunha-Neto
- CPF: 126.141.598-16

Claudia da Costa Leite
- CPF: 167.864.759-49

Paulo Roberto Slud Brofman
- CPF: 052.268.218-91

Dagoberto Callegaro
- CPF: 045.118.048-85

Gerson Chadi

9 - Validação Funcional in Vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA.

- Validação Funcional vitro das Moléculas Finais em Neurônios Motores Transformados de Doentes ELA.
- Período:
28/05/2025 a 28/10/2026
- CPF: 000.000.000-00

A Contratar 1
- CPF: 384.067.188-46

Felipe Delatorre Busser
- CPF: 000.000.000-00

Alberto Andrade de Mello
- CPF: 097.451.586-82

Ana Luiza Guimarães Reis
- CPF: 144.561.568-13

José Eduardo Kriger
- CPF: 444.112.191-15

Edecio Cunha-Neto
- CPF: 167.864.759-49

Paulo Roberto Slud Brofman
- CPF: 052.268.218-91

Dagoberto Callegaro
- CPF: 045.118.048-85

Gerson Chadi

8 - Multiplex de alvos e Estratificação dos doentes por PCA

- Multiplex de alvos e Estratificação dos doentes por PCA
- Período:
28/11/2024 a 28/10/2025
- CPF: 000.000.000-00

A Contratar 3
- CPF: 000.000.000-00

A Contratar 2
- CPF: 000.000.000-00

A Contratar 1
- CPF: 384.067.188-46

Felipe Delatorre Busser
- CPF: 097.451.586-82

Ana Luiza Guimarães Reis
- CPF: 167.864.759-49

Paulo Roberto Slud Brofman
- CPF: 045.118.048-85

Gerson Chadi

7 - Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática

- Refinamento de alvos e vias por pós modelagem matemática
- Período:
28/11/2024 a 28/10/2025
- CPF: 000.000.000-00

A Contratar 3
- CPF: 000.000.000-00

A Contratar 2
- CPF: 384.067.188-46

Felipe Delatorre Busser
- CPF: 185.096.618-47

Jessica Ruivo Maximino
- CPF: 303.632.758-43

Frederico Mennucci de Haidar Jorge
- CPF: 167.864.759-49

Paulo Roberto Slud Brofman
- CPF: 045.118.048-85

Gerson Chadi

6 - Plataforma de Redes Moleculares

- Plataforma de Redes Moleculares
- Período:
28/11/2024 a 28/10/2025
- CPF: 384.067.188-46

Felipe Delatorre Busser
- CPF: 185.096.618-47

Jessica Ruivo Maximino
- CPF: 303.632.758-43

Frederico Mennucci de Haidar Jorge
- CPF: 126.141.598-16

Claudia da Costa Leite

CPF: 167.864.759-49 Paulo Roberto Slud Brofman
CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

5 - Análise global dos dados e interpretação de Proteômicas

- Análise global dos dados e interpretação de Proteômicas Período:
28/11/2024 a 28/10/2025
 - CPF: 032.219.508-02 Thereza Florence Dinucci
 - CPF: 111.189.578-30 Iolanda de Paula Oruê
 - CPF: 384.067.188-46 Felipe Delatorre Busser
 - CPF: 000.000.000-00 Alberto Andrade de Mello
 - CPF: 097.451.586-82 Ana Luiza Guimarães Reis
 - CPF: 307.212.268-76 Joyce Meire Gilio
 - CPF: 704.988.881-85 Giuseppe Palmisano
 - CPF: 444.112.191-15 Edecio Cunha-Neto
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

4 - Análise global dos dados e interpretação de MiRNomas

- Análise global dos dados e interpretação de MiRNomas Período:
28/11/2024 a 28/10/2025
 - CPF: 032.219.508-02 Thereza Florence Dinucci
 - CPF: 000.000.000-00 Alberto Andrade de Mello
 - CPF: 307.212.268-76 Joyce Meire Gilio
 - CPF: 072.273.168-07 Fátima Solange Pasini
 - CPF: 444.112.191-15 Edecio Cunha-Neto
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

3 - Plataforma de Proteômicas

- Plataforma de Proteômicas Período:
28/05/2024 a 28/04/2025
 - CPF: 111.189.578-30 Iolanda de Paula Oruê
 - CPF: 384.067.188-46 Felipe Delatorre Busser
 - CPF: 097.451.586-82 Ana Luiza Guimarães Reis
 - CPF: 704.988.881-85 Giuseppe Palmisano
 - CPF: 126.141.598-16 Claudia da Costa Leite
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

2 - Plataforma de miRNomas

- Plataforma de miRNomas Período:
28/05/2024 a 28/04/2025
 - CPF: 072.273.168-07 Fátima Solange Pasini
 - CPF: 126.141.598-16 Claudia da Costa Leite
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

1 - Processamento do líquido dos pacientes do estudo

- Processamento do líquido dos pacientes do estudo Período:
28/11/2023 a 28/10/2024
 - CPF: 032.219.508-02 Thereza Florence Dinucci
 - CPF: 000.000.000-00 Alberto Andrade de Mello
 - CPF: 307.212.268-76 Joyce Meire Gilio
 - CPF: 623.241.523-04 Wellingson Silva Paiva
 - CPF: 052.268.218-91 Dagoberto Callegaro
 - CPF: 045.118.048-85 Gerson Chadi

EDITAL DOENÇAS RARAS		
ELA-BRASIL	Ref.: 1701/22	Nº Prot. Eletr.: 807229
BIOMARCADORES E MECANISMOS CELULARES DO EFEITO DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NO LIQUOR DE DOENTES COM A ELA RESPONSIVOS AO TRATAMENTO		Contrato/Convênio Finep: 01.23.0716.00

EQUIPE EXECUTORA

CPF	Nome	Função	Titulação	Tipo Equipe	Nº de Meses	Hrs/Semana	Hrs/Mês	Rec. Adic.
000.000.000-00	A Contratar 1	BOLSISTA	Especialista	NULO	35	6		N
000.000.000-00	A Contratar 2	BOLSISTA	Especialista	NULO	35	6		N
000.000.000-00	A Contratar 3	BOLSISTA	Doutor	NULO	35	6		N
000.000.000-00	Alberto Andrade de Mello	APOIO TÉCNICO	Especialista	NULO	36	8		N
097.451.586-82	Ana Luiza Guimarães Reis	APOIO TÉCNICO	Especialista	NULO	36	10		N
126.141.598-16	Claudia da Costa Leite	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	5		N
052.268.218-91	Dagoberto Callegaro	COORDENADOR GERAL	Doutor	NULO	36	4		N
444.112.191-15	Edecio Cunha-Neto	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	8		N
072.273.168-07	Fátima Solange Pasini	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	8		N
384.067.188-46	Felipe Delatorre Busser	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	8		N
303.632.758-43	Frederico Mennucci de Haidar Jorge	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	8		N
045.118.048-85	Gerson Chadi	COORD. GERAL (EXEC. PRINCIPAL)	Doutor	NULO	36	8		N
704.988.881-85	Giuseppe Palmisano	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	8		N
111.189.578-30	Iolanda de Paula Oruê	APOIO TÉCNICO	Graduado	NULO	36	10		N
087.976.968-89	Janete Santana de Oliveira	APOIO ADMINISTRATIVO	Especialista	NULO	24	2		N
185.096.618-47	Jessica Ruivo Maximino	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	8		N
144.561.568-13	José Eduardo Kriger	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	4		N
307.212.268-76	Joyce Meire Gilio	APOIO TÉCNICO	Doutor	NULO	36	10		N
119.139.968-08	Marcus Welby Pacheco Lima	APOIO ADMINISTRATIVO	Especialista	NULO	36	4		N
023.228.478-44	Marina Pires Rio Caldeira	APOIO ADMINISTRATIVO	Mestre	NULO	36	4		N
167.864.759-49	Paulo Roberto Slud Brofman	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	4		N
032.219.508-02	Thereza Florence Dinucci	APOIO TÉCNICO	2o. grau	NULO	36	10		N
623.241.523-04	Wellingson Silva Paiva	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	5		N

EQUIPE CIENTÍFICA

Projeto não possui equipe científica.

BOLSISTAS

Projeto não possui bolsas.