CONTRATO DE FORNECIMENTO DE TECNOLOGIA – FT E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO, QUE ENTRE SI CELEBRAM:

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, com sede na Rua Gomes Carneiro, nº 01, Centro, CEP 96.010-610, Pelotas – RS, inscrita no CNPJ sob nº. 92.242.080/0001-00, neste ato representada por seu Magnífico Reitor, Prof. Pedro Rodrigues Curi Hallal, brasileiro, professor universitário, residente e domiciliado nesta cidade de Pelotas – RS, inscrito no CPF sob o nº 966.240.940-87 doravante denominada **UNIVERSIDADE**; e

LABORATÓRIO BIOVET S/A., inscrita no CNPJ/MF sob nº 60.411.527/0001-30, Inscrição Estadual nº 720.000.030.111sediada em Vargem Grande Paulista, São Paulo, neste ato representada por seu Diretor Superintendente, Dr. Hugo Scanavini Neto, portador da Cédula de Identidade nº 23.432.836-8, doravante denominada **EMPRESA**,

CONSIDERANDO:

Que é missão da **UNIVERSIDADE** a realização de atividades de ensino, pesquisa, extensão e inovação tecnológica, entre elas apoiar ações de empreendedorismo tecnológico e de criação de ambientes de inovação como incubadoras e parques tecnológicos.

Que as parceiras têm mútuo interesse na realização da pesquisa descrita em anexo e na exploração comercial da tecnologia porventura obtida em decorrência deste contrato;

Resolvem celebrar o presente termo nos moldes da Lei nº 8666/93 e suas alterações, do Decreto nº 93.872/86, da Lei nº. 8.958/94, do Decreto nº 8.241/2014, da Lei 9.279/96, do Decreto nº 7.423/2010, da Lei nº. 10.973/2004, alterada pela Lei nº 12.853/2013 e do Decreto nº. 5.563/2005, da Lei 9.456/97, da Lei 9.609/98, da Lei 9.610/98, da Lei 10.603/02, da Lei 11.105/05, da Lei nº 12.349, de 15 de dezembro de 2010, da Portaria nº 1.387/2006 da UFPel, das Resoluções nº 01/2007, nº 2/2007 e nº 04/2013 do CONSUN da UFPel, Resolução nº 11 de 08 de agosto de 2013 do COCEPE e demais diplomas legais pertinentes, naquilo que se possa aplicar, bem como pelas cláusulas e condições seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO:

O objetivo do presente **CONTRATO** é o de transferir tecnologia, conjuntamente ao acordado no **Contrato de Licenciamento para Exploração de Patentes – EP**, e estabelecer um regime de mútua cooperação técnica e científica entre **UNIVERSIDADE** e **EMPRESA**, tendo em vista à execução de pesquisa coorporativa, mediante integração de esforços para o desenvolvimento do **PROJETO DE PESQUISA** intitulado **Produção Industrial de toxinas de *Clostridium spp.* em *Escherichia coli* para aplicação em vacinas veterinárias**, doravante designado simplesmente **TECNOLOGIA**.

JURÍDICO BIO-VET

1.1. Faz parte do presente acordo o **PROJETO DE PESQUISA (Anexo I)** e o respectivo **PLANO DE TRABALHO (Anexo II)** em anexo, que detalham o objeto, a forma de execução, o cronograma das etapas da respectiva pesquisa, e demais dados pertinentes.

1.2. A presente parceria é estabelecida, considerando-se o mútuo interesse das **PARTES** no desenvolvimento da **TECNOLOGIA** mencionado no *caput* desta Cláusula, bem como os seguintes aspectos desde já estabelecidos como consenso:

a) que a **UNIVERSIDADE** é detentora das seguintes tecnologias, necessárias ao desenvolvimento do presente **PROJETO DE PESQUISA**:

a.1. Processo de preparação de vacina recombinante contra neurotoxinas botulínicas tipos C e D e vacina obtida; e

a.2. Processo de produção simples de vacinas recombinantes para controle do botulismo em animais e vacinas obtidas.

b) que a **EMPRESA** detém conhecimento, pessoal técnico capacitado e os equipamentos necessários para o desenvolvimento da pesquisa de transição de escala e produção industrial de vacinas a partir das tecnologias da **UNIVERSIDADE**, descritas nos itens **a.1** e **a.2**, bem como dispõe de capacidade técnica e financeira para explorar economicamente a **TECNOLOGIA**;

c) que as cláusulas e condições do presente acordo aplicam-se a todos os seus resultados, bem como a todas as conclusões, pareceres e demais documentos técnico-científicos relacionados, obtidos até o presente momento, e que sejam relacionados com o desenvolvimento do **PROJETO DE PESQUISA**;

d) assegura-se o direito à **EMPRESA** com relação à industrialização e comercialização da **TECNOLOGIA** objetivada através deste **CONTRATO**, resguardados os direitos da **UNIVERSIDADE** quanto a sua participação nos resultados dessa comercialização, na forma estabelecida em **CONTRATO DE LICENCIAMENTO** específico das tecnologias descritas nos itens **1.2.a.1** e **1.2.a.2**, firmado para este fim entre as **PARTES**.

CLÁUSULA SEGUNDA – DAS OBRIGAÇÕES DAS PARTES:

2.1. UNIVERSIDADE:

São responsabilidades da **UNIVERSIDADE**, além daquelas que se referirem aos aspectos técnicos envolvidos, sem prejuízo do que já foi disposto neste instrumento:

2.1.1. Fornecer à **EMPRESA**, mediante o recebimento da remuneração prevista na Cláusula Quinta, exemplares dos 6 (seis) clones de *Escherichia coli* capazes de expressar toxinas de *Clostridium spp*. desenvolvidos a partir das tecnologias descritas nos itens **1.2.a.1** e **1.2.a.2**;

2.1.2. Prover todo o suporte técnico necessário a obtenção dos registros e certificações necessários para a colocação no mercado de produto comercial desenvolvido a partir da **TECNOLOGIA**;

JURÍDICO BIO-VET

2.1.3. Permitir o acesso dos pesquisadores e demais empregados/servidores da **EMPRESA**, bem como de terceiros, seus convidados, nas áreas utilizadas para o desenvolvimento de trabalhos vinculados ao objeto deste acordo, desde que devidamente autorizados;
2.1.4. Responsabilizar-se pelo sigilo e confidencialidade, por si e seus servidores, bem como de seus eventuais subcontratados, das informações que lhe chegarem a conhecimento por força da execução deste convênio, nos termos da cláusula sexta;
2.1.5. Observar todas as normas legais, mesmo as de caráter administrativo, aplicáveis à execução do objeto do presente acordo.

2.2. EMPRESA:

São obrigações da **EMPRESA**, além daquelas envolvidas no desenvolvimento da produção das toxinas recombinantes em escala industrial, sem prejuízo do que já foi disposto neste instrumento:

2.2.1. Disponibilizar a infraestrutura e pessoal, quando for o caso, para a realização das atividades objeto deste instrumento;
2.2.2. Efetuar os pagamentos previstos na **Cláusula Quinta**, bem como assegurar os recursos financeiros e a contratação dos serviços necessários para a plena realização das atividades sob sua responsabilidade, conforme previsto no **PROJETO DE PESQUISA** e **PLANO DE TRABALHO**;
2.2.3. Permitir o acesso dos pesquisadores e demais empregados/servidores da **UNIVERSIDADE**, bem como de terceiros, seus convidados, nas áreas utilizadas para a condução dos trabalhos objeto deste contrato, desde que devidamente autorizados;
2.2.4. Responsabilizar-se pelo sigilo e confidencialidade, por si e seus empregados, bem como de seus eventuais subcontratados, das informações que lhe chegarem a conhecimento por força da execução deste convênio, nos termos da Cláusula Sexta;
2.2.5. Responsabilizar-se por todos os encargos trabalhistas, previdenciários, civis, fiscais, incluindo acidentes de trabalho, de seus contratados para a execução do objeto do presente contrato;
2.2.6. Fornecer em tempo hábil as informações, dados técnicos, passagens, reservas, etc., necessários a respeito do desenvolvimento das etapas descritas no **PROJETO DE PESQUISA** e **PLANO DE TRABALHO**;
2.2.7. Observar todas as normas legais, mesmo às de caráter administrativo, aplicáveis à execução do objeto do presente **CONTRATO**.

CLÁUSULA TERCEIRA – DA COORDENAÇÃO:

O acompanhamento das atividades previstas neste convênio será realizado por uma Coordenação composta por representantes das entidades partícipes, assim definidos:

3.1. Pela **UFPEL**: Fabricio Rochedo Conceição;
3.2. Pela **EMPRESA:** Marcelo Alexandre Fagnani Zuanaze;

CLÁUSULA QUARTA – DA PROPRIEDADE INTELECTUAL:

JURÍDICO BIO-VET

Os resultados e metodologias, bem como as inovações técnicas obtidas em virtude da execução deste **CONTRATO**, privilegiáveis ou não, serão de propriedade comum, em co-titularidade da **UNIVERSIDADE** e da **EMPRESA**, observando-se, no que couber, a **Lei Federal nº. 9.279/96** e a **Lei Federal nº. 10.973/04** e os termos do **CONTRATO DE LICENCIAMENTO** específico das tecnologias descritas nos itens **1.2.a.1** e **1.2.a.2**, firmado para este fim entre as **PARTES**.

CLÁUSULA QUINTA – DA REMUNERAÇÃO PELA TRANSFERÊNCIA DE MATERIAL:

Pela transferência dos exemplares dos 6 (seis) clones de *Escherichia coli* capazes de expressar toxinas de *Clostridium spp*. a **EMPRESA** efetuará o pagamento, à título de **Fornecimento de Tecnologia - FT**, em favor da **UNIVERSIDADE**, sempre até o dia 15 (quinze) do referido mês, mediante depósito identificado na **CONTA ÚNICA DO TESOURO NACIONAL**, no **Banco 001 – Banco do Brasil S.A., Agência 1607-1 (Agência Governo/DF), Conta Corrente 170500-8, Identificador 1: CNPJ da EMPRESA; Identificador 2: 1540471526428828-4**, dos seguintes valores:

a) no mês de abril de 2018: R$ 200.000,00 (duzentos mil reais);
b) na apresentação de Dossiê ao MAPA: R$ 400.000,00 (quatrocentos mil reais);
c) na obtenção da Licença junto ao MAPA: R$ 200.000,00 (duzentos mil reais).

Parágrafo Único. A **EMPRESA** deverá encaminhar à **UNIVERSIDADE**, em até 5 (cinco) dias após efetuado cada pagamento, cópia do comprovante de depósito, que deverá ser encaminhada, por correio ou via e-mail institucional, para Coordenação de Inovação Tecnológica – Rua Gomes Carneiro, nº 01 – Ed. Delfim Mendes Silveira – 4º Andar – Sala 411 – Campus Porto, Centro, CEP 96010-610 – Pelotas/RS, e-mail cit@ufpel.edu.br, em um envelope, ou e-mail, identificado com o nome da **LICENCIADA** e a expressão "**Processo Administrativo 23110.003676/2018-41 - FT**"

CLÁUSULA SEXTA - DO SIGILO:

As **PARTES** se comprometem a manter sigilo com relação às informações ou quaisquer criações obtidas no desenvolvimento dos objetivos do presente acordo que sejam passíveis de proteção e/ou apropriação, sendo vedada sua divulgação a terceiros sem autorização por escrito da **UNIVERSIDADE** e da **EMPRESA**, bem como dos conhecimentos técnicos/comerciais específicos, adquiridos em função do projeto e outros dados particulares a eles referentes, exceto quando as informações se enquadrarem nos seguintes casos:

a) as parceiras anuírem expressamente, por escrito, pela revelação de sigilo aqui constante;
b) tenha caído em domínio público antes de sua divulgação ou mesmo após, desde que não tenha qualquer culpa de uma das parceiras;
c) tornar-se de conhecimento público, no futuro, sem que caiba a qualquer das parceiras, a responsabilidade por sua divulgação;
d) for comprovadamente e de forma legítima do conhecimento da outra parceira em data anterior à assinatura deste convênio;
e) forem reveladas por terceira pessoa que não esteja obrigada à confidencialidade de que trata esta cláusula;
f) por determinação judicial e/ou governamental para conhecimento das informações, desde que as parceiras, sejam notificadas imediatamente e sendo requerido segredo no seu trato judicial e/ou administrativo.

JURÍDICO BIO-VET

6.1. As **PARTES** deste acordo envidarão seus melhores esforços no sentido de cumprir com as obrigações de sigilo ora assumidas, tomando, pelo menos, as seguintes medidas:

a) repassar aos seus servidores e empregados que, envolvidos no objeto deste acordo, as obrigações de sigilo aqui constantes, mediante assinatura do respectivo **Termo de Confidencialidade**, previsto no **Anexo III**;
b) restringir a quantidade de pessoas envolvidas no projeto, em todas as suas atividades;
c) fazer com que cada uma das pessoas envolvidas no projeto que tenha acesso a informação sigilosa assine **TERMO DE CONFIDENCIALIDADE (Anexo III)**;
d) identificar a palavra **SIGILO** em cada um dos documentos gerados em função das atividades do projeto que contenham informação sigilosa, e proibir a cópia de tais documentos.

6.2. O descumprimento do pactuado nesta **Cláusula** poderá ensejar a rescisão deste acordo e o pagamento, à parceira inocente, das perdas e danos efetivamente sofridos.

6.3. Exclui-se do vedado nesta **Cláusula** a divulgação de conhecimentos técnicos que, embora atinentes ao objeto deste termo, sejam utilizados em cursos regulares de graduação e pós-graduação da **UNIVERSIDADE**.

6.4. As obrigações de sigilo definidas nesta cláusula perdurarão por 2 (dois) anos após encerramento da vigência do presente acordo.

CLÁUSULA SÉTIMA- DO MEIO AMBIENTE:

As parceiras se responsabilizarão pelo cumprimento das leis e regulamentos pertinentes à proteção do meio ambiente, inclusive pela obtenção e manutenção válida de todas as licenças, autorizações e estudos porventura exigidos para o pleno desenvolvimento de suas atividades, conforme exigências contidas na legislação federal, estadual e municipal que tratem ou venham a tratar de matéria ambiental, nos termos das atribuições individualmente aqui assumidas.

7.1. Para os fins deste acordo, a expressão meio ambiente abrange saúde pública, ordenamento urbano e administração ambiental.

7.2. Compete à **EMPRESA** adotar medidas e procedimentos cabíveis, a fim de afastar qualquer agressão, perigo ou risco de dano ao meio ambiente que possa vir a ser causado pela sua atividade de produção e comercialização que envolva a **TECNOLOGIA**, objeto deste acordo, ficando esta responsável por eventuais sanções impostas pelas normas ambientais por quaisquer danos causados ao meio ambiente, decorrentes do exercício de suas atividades ou sinistros de qualquer natureza, devendo ressarcir a **UNIVERSIDADE** das cominações que porventura vier a incorrer em virtude do presente termo.

7.3. Nenhuma responsabilidade civil, penal ou administrativa poderá ser atribuída a **UNIVERSIDADE** por extensão ou solidariedade, em razão de dano ambiental que enseje responsabilidade civil, penal ou administrativa da **EMPRESA**.

7.4. A responsabilidade pelos danos ambientais causados ou originados durante a vigência deste termo e eventuais prorrogações, permanecerá ainda que seus efeitos sejam conhecidos ou ocorram após o encerramento do ajuste.

JURÍDICO BIO-VET

CLÁUSULA OITAVA - DA RESPONSABILIDADE POR ACIDENTE DE TRABALHO, DANOS AO CONSUMIDOR E ATOS ILÍCITOS

Nenhuma responsabilidade civil, penal ou administrativa poderá ser atribuída à **UNIVERSIDADE** por extensão ou solidariedade, em razão de acidentes de trabalho ocorridos com funcionários da **EMPRESA**, dano ao consumidor e atos ilícitos que ensejem responsabilidade civil, penal ou administrativa da **EMPRESA**, em razão da execução do presente contrato.

CLÁUSULA NONA - DO PESSOAL:

O pessoal empregado na execução das atividades inerentes ao presente acordo permanecerá com a mesma vinculação a seus Órgãos e/ou Empresa de origem, não gerando vínculo empregatício com a outra parte contratante.

CLÁUSULA DÉCIMA - DAS ALTERAÇÕES:

As alterações em qualquer cláusula deste acordo serão formalizadas por meio de **TERMOS ADITIVOS,** em comum acordo entre as **PARTES**.

10.1. As alterações de que trata o *caput* não poderão representar de qualquer forma alteração no objeto do acordo, apenas ajustes de datas, valores ou correção de erros de digitação.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - DA VIGÊNCIA:

O prazo de vigência do presente termo será de 2 (dois) anos, contados a partir da publicação do respectivo extrato no DOU, podendo ser prorrogado, a partir daí, por consenso das **PARTES**, por um período total máximo de até 5 (cinco) anos.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA - DA DENÚNCIA, RESILIÇÃO E RESCISÃO:

Este acordo poderá ser resilido por vontade mútua das **PARTES**, ou rescindido por qualquer delas, devido à superveniência de norma legal ou evento que o torne material ou formalmente inexequível, bem como, unilateralmente, se houver inadimplemento de qualquer das cláusulas aqui pactuadas, mediante notificação por escrito à outra partícipe, com antecedência mínima de 30 (trina) dias, respeitadas as obrigações assumidas e saldados os compromissos financeiros entre as partícipes, sendo que não poderá haver prejuízo para as atividades que estiverem em execução.

12.1. No caso de denúncia, resilição ou rescisão, as pendências ou trabalhos em fase de execução serão definidos e resolvidos por meio de **Termo de Encerramento do Acordo**, no qual estarão definidas e atribuídas as responsabilidades relativas à conclusão ou extinção de cada um dos trabalhos e pendências, inclusive no que se refere aos direitos autorais ou de propriedade, dos trabalhos e metodologia, e à divulgação de informações colocadas à disposição das partícipes.

JURÍDICO BIO-VET

12.2. Além das obrigações de sigilo previstas na **Cláusula Oitava**, sobreviverão ao presente contrato as seguintes obrigações, enquanto necessário para seu adimplemento:

a) depósito, pela **EMPRESA**, das quantias devidas à época da vigência deste acordo;
b) manutenção pela **EMPRESA**, de cópia dos comprovantes das vendas do produto, realizadas nos 3 (três) anos precedentes à extinção deste contrato, pelo prazo de 3 (três) anos após a sua extinção.

12.3. A **UNIVERSIDADE** somente poderá requerer a rescisão unilateral nos casos previstos no Art. 79, I, da Lei nº 8.666/93, resguardado à **EMPRESA** o direito de não efetuar o pagamento das parcelas previstas na **Cláusula Quinta** que ainda não tiverem sido efetuadas até o recebimento da notificação de rescisão, vedada a restituição de parcelas já pagas anteriormente.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA - DA PERSONALIDADE JURÍDICA:

A constituição da presente parceria não implica na formação de nova sociedade ou entidade com personalidade jurídica própria, mantendo cada qual das parceiras as suas respectivas personalidades jurídicas na execução das suas atribuições elencadas no presente instrumento.

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA - DA PUBLICAÇÃO:

A publicação do presente acordo será efetuada em extrato no Diário Oficial da União, ficando as despesas a cargo da **UNIVERSIDADE**.

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA - DO FORO:

Fica eleito o Foro da Justiça Federal, Seção Judiciária do RS, em Pelotas/RS, com renúncia expressa de qualquer outro, por mais privilegiado que seja, para dirimir dúvidas oriundas da execução deste instrumento, quando não solucionadas por consenso e entendimentos na esfera administrativa das partes interessadas.

E, por estarem de pleno acordo, firmam as partes o presente instrumento, juntamente com as testemunhas, em 3 (três) vias de igual teor e forma, para que produza seus jurídicos e legais efeitos.

Pelotas/_____/_____/ 28 MAR. 2018.

Cartório V.G.P

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Pedro R. Curi Hallal
Reitor da UFPel

LABORATÓRIO BIOVET S/A.

TESTEMUNHAS:

1ª_____
Nome:
CPF:

2ª_____
Nome:
CPF:

JURÍDICO BIO-VET

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PRPPG
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Projeto de Pesquisa

Produção industrial de toxinas de *Clostridium* spp. em *Escherichia coli* para aplicação em vacinas veterinárias

Coordenador: **Prof. Dr. Fabricio Rochedo Conceição**
Laboratório de Imunologia Aplicada
Centro de Desenvolvimento Tecnológico - Biotecnologia
Universidade Federal de Pelotas

Fabricio Rochedo Conceição

Pelotas, fevereiro de 2015

JURÍDICO BIO-VET

1. Identificação da proposta

Título

Produção industrial de toxinas de *Clostridium* spp. em *Escherichia coli* para aplicação em vacinas veterinárias.

Instituições

Universidade Federal de Pelotas, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Núcleo de Biotecnologia, Laboratório de Imunologia Aplicada - Campus Capão do Leão, Caixa Postal 354, 96010-900, Pelotas, RS, **CNPJ:** 92.242.080/0001-00.

Laboratório Biovet S/A - Rua Coronel José Nunes dos Santos, 639, 06730-000, Vargem Grande Paulista, SP, **CNPJ:** 60.411.527/0001-30.

Natureza

Desenvolvimento tecnológico e inovação.

Duração

Um ano.

Equipe

Dr. Fabricio Rochedo Conceição, UFPel (Coordenador)
Dr. Marcelo Mendonça, pós-doutor, UFPel
Clóvis Moreira Júnior, doutorando, UFPel
Carlos Eduardo Pouey da Cunha, mestrando, UFPel
Gustavo Marçal Schmidt Garcia Moreira, mestrando, UFPel
Rafael Lopes da Rosa, iniciação científica, UFPel
Marcelo Zuanaze, Biovet
Alexandra Rosa da Silva, Biovet

Resumo

Bactérias do gênero *Clostridium* são conhecidas por produzirem diversas toxinas letais, responsáveis por enfermidades denominadas clostridioses, que causam mortes e significativas perdas econômicas no cenário agropecuário brasileiro e mundial. A forma mais eficiente de proteção contra as clostridioses é a vacinação com toxóides, os quais induzem a produção de anticorpos neutralizantes (antitoxinas). Contudo, apesar de eficientes, os toxóides comerciais contra as principais clostridioses de importância veterinária apresentam limitações no que diz respeito à produção industrial: i- *Clostridium* spp. produz níveis imprevisíveis de toxinas *in vitro*; ii- o processo de produção é demorado e laborioso; iii- requer normas exigentes de biossegurança. Consequentemente, existe uma demanda para o desenvolvimento de processos e produtos que poderiam minimizar tais limitações. Neste contexto, o grupo de pesquisa do Laboratório de Imunologia Aplicada (Núcleo de

JURÍDICO BIO-VET

Biotecnologia, CDTec, UFPel) vêm realizando pesquisas para desenvolver vacinas com toxinas recombinantes de *Clostridium* sp., as quais minimizam as limitações supracitadas. O nosso grupo mostrou a viabilidade desta tecnologia mediante validação das vacinas desenvolvidas conforme a legislação vigente (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA). Contudo, a produção destas vacinas foi realizada em laboratório, necessitando, portanto, de estudos de *scale up* e *downstream process* (escalonamento a nível industrial). A presente proposta prevê o desenvolvimento para produção e obtenção das toxinas recombinantes de *Clostridium* spp., produzidas pelo Lab. Imunologia Aplicada da UFPel, em escala industrial no Laboratório Biovet S/A.

2. Qualificação do principal problema a ser abordado

As atividades relacionadas à pecuária ocupam lugar de destaque na matriz produtiva do agronegócio brasileiro, assumindo importância econômica e social. Em termos econômicos, a pecuária não contribui apenas através de sua dinâmica econômica interna, mas também através da geração de divisas via mercado externo. A pecuária brasileira tem superado ano a ano seus índices técnicos, atingindo taxas de desfrute em ascensão continua. Porém, alguns problemas sanitários se contrapõem a esta tendência, proporcionando um crescimento aquém do esperado. Dentre eles, destacam-se as clostridioses (Pereira *et al.*, 2013), uma gama de doenças fatais caracterizada pela intoxicação com diferentes toxinas produzidas por bactérias do gênero *Clostridium*, bacilos anaeróbios, Gram-positivos, formadores de esporos, encontrados no solo, água, matéria orgânica de origem animal e vegetal, e no trato gastrointestinal dos animais. Os esporos são extremamente resistentes, podendo resistir por longos períodos nos mais diversos ambientes, germinando e proliferando em carcaças ou material vegetal em decomposição, nos quais produz toxinas que, quando ingeridas, são ativadas, causando doenças de acordo com a toxina em questão. As clostridioses são doenças de difícil erradicação que afetam espécies economicamente relevantes à atividade pecuária (Goswami *et al.*, 1996; Pereira *et al.*, 2013).

A vacinação induzindo a produção de anticorpos neutralizantes (antitoxinas) é a forma mais efetiva de controlar clostridioses (Goswami *et al.*, 1996; Fernandez-Miyakawa *et al.*, 2007; Baldwin *et al.*, 2008; Milach *et al.*, 2012). Atualmente, a vacinação é feita com toxóides, que apesar de eficientes, apresentam limitações no que diz respeito à produção industrial: i- *Clostridium* spp. produz níveis imprevisíveis de toxinas *in vitro*; ii- o processo de produção é demorado e laborioso; iii- requer normas exigentes de biossegurança (Nijland *et al.*, 2007). Consequentemente, existe demanda para o desenvolvimento de vacinas recombinantes que poderiam aliviar os problemas associados à produção industrial destes toxóides.

O grupo de pesquisa do Laboratório de Imunologia Aplicada (Núcleo de Biotecnologia, CDTec, UFPel) vêm realizando pesquisas para desenvolver vacinas com toxinas recombinantes de *Clostridium* spp., as quais minimizam as limitações supracitadas. O nosso grupo mostrou a viabilidade desta tecnologia mediante validação das vacinas desenvolvidas conforme a legislação vigente (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA) e também através de publicações de artigos em revistas científicas internacionais de excelência (Vaccine, Plos One, Anaerobe – vide

JURÍDICO BIO-VET

curriculum Lattes da equipe). Contudo, a produção destas vacinas foi realizada em laboratório, necessitando, portanto de estudos de *scale up* e *downstream process* (escalonamento industrial). A presente proposta prevê o desenvolvimento da produção e obtenção das toxinas recombinantes de *Clostridium* spp., produzidas pelo Lab. Imunologia Aplicada da UFPel, em escala industrial no Laboratório Biovet S/A.

3. Metodologia a ser empregada

3.1 Clones recombinantes

O Lab. Imunologia Aplicada, através do projeto "Desenvolvimento e avaliação de vacinas com antígenos recombinantes de *Clostridium* sp.", código COCEPE 50502156, desenvolveu seis clones de *Escherichia coli* capazes de expressar toxinas de *Clostridium* spp. (Tabela 1), a partir de genes sintéticos otimizados. As toxinas recombinantes, produzidas em escala laboratorial, foram utilizadas na formulação de vacinas veterinárias mono e polivalentes, as quais foram testadas e avaliadas pelo Laboratório Nacional Agropecuário de Minas Gerais (LANAGRO/MG) segundo a Instrução Normativa n° 23 (2002) e a Portaria n°49 (1997) do MAPA. Todas as formulações testadas foram validadas, apresentando resultados semelhantes ou superiores aos gerados pelos toxóides comerciais usados como controle nos experimentos.

Tabela 1. Clones recombinantes de *E. coli* produtores de toxinas de *Clostridium* spp., desenvolvidos e validados pelo Lab. Imunologia Aplicada da UFPel.

Clone	Antígeno	Doença controlada
pAE/*ltb-c-d*	*Quimera (fusão LTB – tox bot C – tox bot D)	Botulismo bovino
pAE/*c*	Toxina botulínica C de *C. botulinum*	Botulismo bovino
pAE/*d*	Toxina botulínica D de *C. botulinum*	Botulismo bovino
pAE/*alfa*	Toxina alfa de *C. perfringens*	Enterotoxemia dos ruminantes
pAE/*beta*	Toxina beta de *C. perfringens*	Enterotoxemia dos ruminantes
pAE/*epsilon*	Toxina épsilon de *C. perfringens*	Enterotoxemia dos ruminantes

*Proteína composta pela fusão do adjuvante molecular LTB com segmentos das toxinas botulínicas C e D.

3.2 Produção das toxinas recombinantes em escala industrial

Esta etapa será realizada nas dependências do Laboratório Biovet S/A ou laboratório de desenvolvimento e produção contratado pelo Biovet para este fim, onde serão testados os seis clones produzidos na UFPel (Tabela 1). *Escherichia coli* BL21 (DE3) será transformada com o vetor recombinante mediante choque térmico. Um clone será cultivado em caldo Luria-Bertani (LB – Difco) suplementado com 100 μg/mL de ampicilina até a fase log de crescimento (DO_{600}=0,6-0,8) em agitador orbital (37°C, 250 rpm). A seleção da composição ideal de meio de cultivo será realizada em agitador orbital. Quinhentos mililitros de cultivo em fase log, pré-selecionado, serão usados para inocular biorreatores de bancada contendo 14 L de meio. Os seguintes parâmetros serão avaliados: 1- agitação; 2- taxa de oxigênio dissolvido; 3- pH; 4- concentração de antibiótico; 5- concentração do

JURÍDICO BIO-VET

indutor (lactose); 6- temperatura de indução e; 7- tempo de indução. Após a determinação destes parâmetros, serão realizadas bateladas de alta densidade celular em biorreatores de 100 e 1000 L (ou volume semelhante) de capacidade.

Após o término do bioprocesso, as células serão centrifugadas a 4.000 x *g* por 20 mim e o sedimento será ressuspendido em PBS pH 7,4. Esta suspensão celular será inativada com 0,2% (V/V) de formaldeído por 24 h a 37 °C em agitador orbital a 200 rpm ou submetida a lise celular em homogeneizador. Após a etapa de lise, a suspensão será centrifugada a 4.000 x *g* por 50 mim, sendo o sobrenadante e o sedimento coletados. No caso de inativação por formol, as células bacterianas serão lavadas por centrifugação (parâmetros descritos acima) para remoção de formaldeído residual. Vacinas formuladas com a suspensão inativada por formaldeído ou produtos de lise (sobrenadante e sedimento) serão produzidas e testadas no Laboratório Biovet S/A conforme a Instrução Normativa n° 23 (2002) e Portaria n° 49 (1997) do MAPA.

3.3 Subclonagem dos genes sintéticos em outros vetores de expressão em *E. coli*

Em paralelo ao estudo de produção industrial dos clones existentes, o Lab. de Imunologia Aplicada da UFPel realizará a subclonagem das sequências codificadores das toxinas de *Clostridium* spp. em outros vetores de expressão em *E. coli*, segundo Sambrook & Russel (2001). Tais vetores apresentam características peculiares que facilitam o escalonamento industrial de clones recombinantes de *E. coli*.

4. Cronograma

Bimestres 1 e 2: subclonagem molecular.

Bimestres 1, 2, 3, 4, 5 e 6: produção industrial das toxinas recombinantes.

5. Principais contribuições científicas ou tecnológicas da proposta

1- Capacitação técnico-científica da equipe UFPel;

2- Transferir o processo/produto para o Laboratório Biovet S/A;

3- Aperfeiçoar a produção de proteínas recombinantes;

4- Geração de processos/produtos comerciais (*royalties* para UFPel);

5- Interação Universidade x Empresa privada;

6- Publicação de trabalhos em periódicos científicos.

6. Riscos e dificuldades

Instabilidade dos clones em escala industrial. Nós realizaremos a subclonagem em outros vetores de expressão em *E. coli*.

JURÍDICO BIO-VET

7. Identificação dos demais participantes do projeto

Nome: Marcelo Mendonça
Descrição: Pós-Doc do Lab. Imunologia Aplicada. Tem experiência em microbiologia, imunologia e biologia molecular. Atuará na coorientação dos estudantes de graduação e pós-graduação envolvidos e na subclonagem molecular.

Nome: Carlos Eduardo Pouey da Cunha
Descrição: Mestrando do PPGBiotecnologia, orientado pelo Dr. Odir Antônio Dellagostin. Tem experiência em biotecnologia, com ênfase em biologia molecular. Atuará nos estudos de produção industrial.

Nome: Gustavo Marçal Schmidt Garcia Moreira
Descrição: Mestrando do PPGBiotecnologia/UFPel, orientado pelo Dr. Fabricio Rochedo Conceição. Tem experiência em biotecnologia, com ênfase em biologia molecular. Atuará nos estudos de produção industrial.

Nome: Clóvis Moreira Júnior
Descrição: Doutorando do PPGBiotecnologia da UFPel, orientado pelo Dr. Fabricio Rochedo Conceição. Tem experiência em microbiologia e biologia molecular. Atuará nos estudos de produção industrial.

Nome: Rafael Rosa
Descrição: Acadêmico do Curso de Bacharelado em Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas e bolsista de iniciação científica, orientado pelo Dr. Fabricio Rochedo Conceição. Atuará na subclonagem molecular.

Nome: Marcelo Alexandre Fagnani Zuanaze
Descrição: Médico Veterinário, Gerente de Desenvolvimento de Negócios do Laboratório Biovet S.A. Atuará na coordenação do projeto juntamente com o Prof. Fabricio Rochedo Conceição.

Nome: Alexandra Rosa da Silva
Descrição: Mestre em Ciência Animal, Médica Veterinária, Coordenadora de Pesquisa e Desenvolvimento do Laboratório Biovet S.A. Atuará conjuntamente na coordenação do projeto.

JURÍDICO BIO-VET

8. Indicação de colaborações ou parcerias já estabelecidas com outros centros de pesquisa na área

Laboratório Nacional Agropecuário de Minas Gerais - LANAGRO;
Escola de Veterinária da UFMG;
Faculdade de Veterinária da UFG – Campus Jataí;
Faculdade de Veterinária da UFPa.

9. Disponibilidade efetiva de infraestrutura e de apoio técnico para o desenvolvimento do projeto

O projeto será desenvolvido no Lab. de Imunologia Aplicada da UFPel e Laboratório Biovet S/A, locais que apresentam infraestrutura e equipamentos adequados para a realização do projeto. O grupo conta com pesquisadores e profissionais qualificados na área proposta. Desde a sua criação em 1988, a Biotecnologia da UFPel vem trabalhando no desenvolvimento de vacinas veterinárias, destacando-se no cenário científico nacional e internacional.

O Laboratório Biovet S/A tem se destacado como empresa 100% brasileira, exemplo de inovação no mercado de saúde animal. Fundado em 1957 pelo médico veterinário Dr. René Corrêa, o Biovet está sediado em Vargem Grande Paulista (SP). Seu portfólio com mais de 80 produtos possibilita que médicos veterinários tenham à disposição um arsenal para agir na prevenção ou no tratamento de enfermidades em rebanhos bovinos (corte e leite), ovinos, caprinos, equinos, suínos e aves; além de se empenhar com o mesmo foco no segmento de animais de companhia. O investimento em conhecimento e infraestrutura sempre foi o alicerce do Biovet. Por conta disso, o Biovet tem hoje em suas plantas fabris o maior laboratório de produção de vacina antirrábica do Brasil, o mais moderno laboratório para produção de vacina contra aftosa do país e o único laboratório para produção de vacinas contra coccidiose aviária do hemisfério sul. Mas tudo isso não seria possível sem um rigoroso Sistema de Garantia de Qualidade, que está qualificado de acordo com as normas cGMP/BPF (Boas e Atuais Práticas de Fabricação). Desde 1999, quando o Biovet fez a implementação do cGMP/BPF, seu sistema tem sido testado e auditado continuamente, tanto por autoridades sanitárias do governo brasileiro ou de países da América Latina, África, Oriente Médio e Ásia, países para onde exporta seus produtos, quanto por outras empresas do segmento de saúde animal, que credenciam o Biovet para a terceirização de produtos de seu portfólio.

10. Fontes de financiamento

O Lab. de Imunologia Aplicada conta com recursos e insumos para a realização da subclonagem dos genes sintéticos em outros vetores de expressão em *E. coli*.

A etapa de produção industrial dos clones existentes (Tabela 1) será financiada pelo Laboratório Biovet S/A. Após a assinatura do convênio e contrato entre as partes envolvidas, o seguinte montante será desembolsado: R$ 200.000,00 na assinatura do contrato, R$ 400.000,00 na apresentação de dossiê para o MAPA e R$ 200.000,00 no licenciamento das vacinas. *Royalties* de

JURÍDICO BIO-VET

5% durante 10 anos serão transferidos para a UFPel no caso da tecnologia chegar a ser comercializada.

11. Referências bibliográficas

BALDWIN, M.R.; TEPP, W.H.; PRZEDPELSKI, A.; et al. Subunit Vaccine against the Seven Serotypes of Botulism. **Infection and Immunity.** 76:1314-1318, 2008.

CORREA, R.F.; SCHILD, A.L.; MÉNDEZ, M.C.; et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. 2 ed. São Paulo: Livraria. Varela, 2001. 426p.

FERNANDEZ-MIYAKAWA, M.E.; FISHER, D. J.; POON, R.; et al. Both epsilon-toxin and beta-toxin are important for the lethal properties of *Clostridium perfringens* type B isolates in the mouse intravenous injection model. **Infection and Immunity**. 75:1443–52, 2007.

GOSWAMI, P.P.; RUPA, P.; PRIHAR, N.S. & GARG, L.C. Molecular cloning of *Clostridium perfringens* epsilon-toxin gene and its high level expression in *E. coli*. **Biochemical and biophysical research communications**. 226:735–40, 1996.

LEE, J.C.; HWANG, H.J.; SAKAGUCHI, Y.; et al. C terminal half fragment (50 kDa) of heavy chain components of Clostridium botulinum type C and D neurotoxins can be used as an effective vaccine. **Microbiology and Immunology.** 51(4):445-55, 2007.

LOBATO, F.C.F.; SALVARANI, F.M.; GONÇALVES, L.A.; PIRES, P.S., et al. Clostrioses dos animais de produção. **Veterinária e Zootecnia**. 20:29-48, 2013.

MCDONEL, J.L. *Clostridium perfringens* toxins (type A, B, C, D, E). **Pharmacology & Therapeutics**. 10:617–655, 1980.

MILACH, A.; DE LOS SANTOS, J.R.G.; TURNES, C.G.; et al. Production and characterization of Clostridium perfringens recombinant β toxoid. **Anaerobe**. 18:363–5, 2012.

NIJLAND, R.; LINDNER, C.; VAN HARTSKAMP, M.; et al. Heterologous production and secretion of Clostridium perfringens beta-toxoid in closely related Gram-positive hosts. **Journal of Biotechnology**.127:361–72, 2007.

SAMBROOK, J.; RUSSELL, D.W. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 2001. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

JURÍDICO BIO-VET

ANEXO II

Equipe Técnica									
Nome	Instituição (vínculo empregatício)	Matrícula SIAPE ou CPF	Função no projeto	Carga Horária	Forma de Remuneração (bolsaoupagtoP.Física) Observar carga horária e valores máximos permitidos, conforme estabelecido na Resolução da Reitoria n. 103/2010.				*Metas / Atividades
					Valor hora (R$)	Valor Total (R$)	Periodicidade (mensal ou pagto integral)	Duração (meses)	

Obs.: É obrigatório identificar quais participantes são ocupantes de cargos públicos, bem como observar toda a legislação específica quanto à concessão de bolsas ou qualquer vantagem pecuniária a servidor.

JURÍDICO BIO-VET

3 - DESCRIÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto	Período de Execução	
Produção industrial de toxinas de *Clostridium* spp. em *Escherichia coli* para aplicação em vacinas veterinárias	Início 04/2018	Término 03/2019

Valor Total

Não haverá transferência de recursos financeiros entre os partícipes para a execução do presente Projeto.

Objetivo

Desenvolvimento para produção e obtenção das toxinas recombinantes de *Clostridium* spp., produzidas pelo Lab. Imunologia Aplicada da UFPel, em escala industrial no Laboratório Biovet Ltda.

Órgãos envolvidos: UFPel/CDTec/Biotecnologia e Laboratório Biovet Ltda.

Projeto relacionado: "Desenvolvimento e avaliação de vacinas com antígenos recombinantes de *Clostridium* sp.", código COCEPE 50502156.

Justificativa do Projeto

Bactérias do gênero *Clostridium* são conhecidas por produzirem diversas toxinas letais, responsáveis por enfermidades denominadas clostridioses, que causam mortes e significativas perdas econômicas no cenário agropecuário brasileiro e mundial. A forma mais eficiente de proteção contra as clostridioses é a vacinação com toxóides, os quais induzem a produção de anticorpos neutralizantes (antitoxinas). Contudo, apesar de eficientes, os toxóides comerciais contra as principais clostridioses de importância veterinária apresentam limitações no que diz respeito à produção industrial: i- *Clostridium* spp. Produz níveis imprevisíveis de toxinas *in vitro*; ii- o processo de produção é demorado e laborioso; iii- requer normas exigentes de biossegurança. Consequentemente, existe uma demanda para o desenvolvimento de processos e produtos que poderiam minimizar tais limitações. Neste contexto, o grupo de pesquisa do Laboratório de Imunologia Aplicada (Núcleo de Biotecnologia, CDTec, UFPel) vêm realizando pesquisas para desenvolver vacinas com toxinas recombinantes de *Clostridium* sp., as quais minimizam as limitações supracitadas. O nosso grupo mostrou a viabilidade desta tecnologia mediante validação das vacinas desenvolvidas conforme a legislação vigente (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA). Contudo, a produção destas vacinas foi realizada em laboratório, necessitando, portanto, de estudos de *scale up* e *downstream process* (escalonamento a nível industrial). A presente proposta prevê o desenvolvimento para produção e obtenção das toxinas recombinantes de *Clostridium* spp., produzidas pelo Lab. Imunologia Aplicada da UFPel, em escala industrial no Laboratório Biovet Ltda.

Resultados Esperados (descrever sucintamente)

Desenvolvimento da produção e obtenção das toxinas recombinantes de *Clostridium* spp., produzidas pelo Lab. Imunologia Aplicada da UFPel, em escala industrial no Laboratório Biovet Ltda. Além disso, a presente proposta prevê as seguintes contribuições:

1- Capacitação técnico-científica da equipe UFPel;

2- Transferir o processo/produto para o Laboratório Biovet S/A;

3- Aperfeiçoar a produção de proteínas recombinantes;

4- Geração de processos/produtos comerciais (*royalties* para UFPel);

5- Interação Universidade x Empresa privada;

6- Publicação de trabalhos em periódicos científicos de excelência internacional.

JURÍDICO BIO-VET

4 - CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Meta, Etapa ou Fase	Atividades	Indicador Físico		Duração	
		Unidade	Quantidade	Início	Término
1	Partidas de Bancada e escalonamento industrial – partida de bancada, partida Piloto – 2/3 da capacidade total do tanque e controle de Qualidade	N/A	N/A	04/2018	06/2018
2	Solicitação Oficial – Partidas Piloto - Partida Piloto – 2/3 da capacidade total do tanque e controle de Qualidade	N/A	N/A	07/2018	09/2018
3	Registro – MAPA – testes de segurança, testes de eficácia, controle de qualidade e relatório final/aprovação MAPA	N/A	N/A	10/2018	03/2019

BIO-VET - JURÍDICO -

5 - PLANO DE APLICAÇÃO

Não se aplica em face de que não haverá transferência de recursos financeiros entre os partícipes para a execução do presente Projeto.

6 – CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO

Não se aplica em face de que não haverá transferência de recursos financeiros entre os partícipes para a execução do presente Projeto.

7 - DECLARAÇÃO

Não se aplica em face de que não haverá transferência de recursos financeiros entre os partícipes para a execução do presente Projeto.

8 - APROVAÇÃO PELO GESTOR DO PROJETO

Aprovado Pelotas, 06 de fevereiro de 2018	
Local e Data	**GESTOR DO PROJETO**

JURÍDICO BIO-VET

ANEXO III

TERMO DE COMPROMISSO DE CONFIDENCIALIDADE

....., ... (nacionalidade), ... (estado civil), ... (profissão), inscrito(a) no CPF/MF sob o nº ....., abaixo firmado, assume o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao Projeto intitulado: ....., a que tiver acesso, direta ou indiretamente, durante sua execução.

Considerando a vinculação com a execução do projeto, permanente ou eventual, o ..... (servidor, bolsista, estagiário, prestador de serviço, contratado, aluno ou outro) declara que entende, está ciente e concorda com os termos abaixo:

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO COMPROMISSO

Por meio do presente termo, compromete-se a:

1. não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar uso ou benefício próprio ou de terceiro, presente ou futuro;

2. não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso, relacionada à tecnologia acima mencionada;

3. não apropriar para si ou para outrem material confidencial e/ou sigiloso que venha a ser disponível através da tecnologia ora mencionada;

4. não repassar o conhecimento das informações confidenciais, obrigando-se a ressarcir por dano e/ou prejuízo oriundo de eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

JURÍDICO BIO-VET

CLÁUSULA SEGUNDA – DA VIGÊNCIA

A obrigação de confidencialidade terá vigência por ..... anos, ou enquanto a informação não for tornada de conhecimento público, ou, ainda, não for disponibilizada autorização escrita, concedida à sua pessoa, pelas partes autoras e/ou responsáveis pelo projeto.

CLÁUSULA TERCEIRA – DAS SANÇÕES

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções administrativas, civis e criminais que poderão advir, respeitado o direito do contraditório e da ampla defesa.

Assim, por estarem justas e acordadas, firmam o presente em ____ vias, de igual teor e forma, para os mesmos efeitos legais, na presença das testemunhas a seguir assinadas.

Local e data:_____

_____

COMPROMISSÁRIO

Testemunhas:

1ª_____

Nome e RG

2ª_____

Nome e RG

JURÍDICO - BIO-VET