



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Diretoria de Projetos Institucionais

PLANO DE TRABALHO (SEM REPASSE DE RECURSOS)

1 – DADOS CADASTRAIS DA UFES

Denominação UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO		CNPJ 32.479.123/0001-43		
Endereço AV. FERNANDO FERRARI, 514 – CAMPUS UNIVERSITÁRIO – GOIABEIRAS				
Cidade VITÓRIA	UF ES	CEP 29060-900	DDD/Telefone (27) 3335-2222	e-mail reitoria@npd.ufes.br
Responsável Institucional pela Assinatura do Instrumento Jurídico Paulo Sérgio de Paula Vargas				
CPF 526.372.397-00		Cargo/Função Reitor		
Coordenador do Instrumento Adriana Madeira Álvares da Silva				
Cargo/Função Docente – Professor D - Associado II		Setor de Trabalho Departamento de Morfologia		
Matrícula 101395		e-mail adriana.biomol@gmail.com		
Telefone Fixo:		Celular: (28) 99271-9791		

2 – DADOS CADASTRAIS DA PARTÍCIPE

Denominação FLEURY S.A.		CNPJ 60.840.055/0001-31		
Endereço Av. General Valdomiro de Lima, nº 508, Bairro Jabaquara				
Cidade São Paulo	UF SP	CEP 04344-903	DDD/Telefone (11) 5014-7771	e-mail instituto.fleury@grupofleury.com.br
Responsável Institucional pela Assinatura do Instrumento Jurídico Edgar Gil Rizzatti Claudio Almeida Prado				
CPF 13349241808 12580835822		Cargo/Função Representante Legal Representante Legal		
Coordenador do Instrumento Elisa Napolitano e Ferreira				
Cargo/Função Pesquisadora - Responsável pela consecução de projetos de pesquisa e desenvolvimento/validação de novos testes diagnósticos na área de Biologia Molecular e Genômica		Setor de Trabalho Setor de Pesquisa e Desenvolvimento do Grupo Fleury		
Matrícula 113829		e-mail elisa.nferreira@grupofleury.com.br		
Telefone Fixo: (11) 5014-7401		Celular:		



3 – IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

3.1 – TÍTULO DO PROJETO	3.2 – PERÍODO DE EXECUÇÃO	
“Identificação da mutação e o possível efeito do fundador das famílias afetadas por síndrome de câncer hereditário e familiar da região do Caparaó Capixaba por meio de análise molecular ampla e desenvolvimento de teste genético com as principais mutações encontradas”	Início: Data prevista para o início da execução	Término: Data prevista para o término
3.3 – OBJETO DO PROJETO		
Detecção de mutações genéticas em famílias com síndrome de Li-Fraumeni e verificação do efeito do fundador na região do Caparaó Capixaba		
3.4 – JUSTIFICATIVA DO PROJETO		
<p>Estudos preliminares realizados no Caparaó Capixaba mostraram uma alta prevalência de tumores raros na região, dez vezes maior que o esperado. Foram identificadas famílias com características clínicas compatíveis com a síndrome de Li-Fraumeni que apresentaram tumores como osteossarcoma, tumores cerebrais, de mama, pancreático, linfomas, entre outros. Como a região está na rota de tropeiros e possui isolamento geográfico existe a possibilidade de um efeito fundador na região. Desta forma, a identificação da mutação geradora da Síndrome de Li Fraumeni no Caparaó Capixaba e a criação de um teste diagnóstico padrão para esta síndrome é de fundamental importância para garantir o diagnóstico correto dos pacientes bem como o acompanhamento dos familiares. Da mesma forma, a identificação de síndromes hereditárias de câncer e efeito do fundador em regiões com alto índice de aparecimento de tumores raros pode ajudar na proposição de medidas de prevenção no nível regional e estadual para a implantação de medidas de rastreamento que objetivem a diminuição do risco de desenvolvimento de tumores, a realização de diagnóstico precoce e uma melhor indicação terapêutica ao paciente (DOMCHEK et al., 2013). Essas ações são importantes não apenas para o paciente e familiares, mas também para a redução de custos na saúde e na promoção de desenvolvimento regional e tecnologia para o Estado do Espírito Santo.</p>		

4 – DESCRIÇÃO DO PROJETO

O câncer é caracterizado por alterações genéticas que levam ao descontrole do ciclo celular, bem como a interações celulares e com o microambiente tumoral que levam ao crescimento desordenado do tumor. Assim, o acúmulo de mutações dá origem a uma série de características tumorais como autossuficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais de supressão tumoral, evasão à apoptose, modificação do microambiente tumoral e capacidade metastática (HANAHAN; WEINBERG et al., 2011; ROMA-RODRIGUES et al., 2019).

Apesar do câncer ser uma doença com bases genéticas celulares, somente 10% a 15% dos casos têm origem hereditária e assim, são transmitidos para a prole e podem ser observados nos heredogramas (RAMAMURTHY et al., 2017; ACOG, 2019; KENNEDY; SHIMAMURA, 2019).

As síndromes hereditárias ocorrem por transmissão vertical com elevada taxa de penetrância, o que leva ao indivíduo portador da mutação ter um risco elevado de desenvolver lesões associadas à síndrome durante toda a vida (DANTAS et al., 2009; NAGY; SWEET; ENG, 2004). A grande maioria das síndromes hereditárias de câncer são autossômicas dominantes com penetrância alta e expressividade variável e apresentam aumento do risco de manifestação da doença ao longo da vida (SUNG et al., 2017). Algumas características associadas ao câncer hereditário são a idade precoce ao diagnóstico, mais de um tipo de tumor primário em um mesmo indivíduo, presença de tumores raros, tumores bilaterais ou multifocais, ou a origem étnica de algumas neoplasias (DANTAS et al., 2009; MANRIQUE et al., 2013). A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma síndrome rara autossômica dominante e de alta penetrância que deriva de mutações germinativas no gene supressor de tumor TP53, localizado no cromossomo 17p13.1 cuja proteína expressa, a p53, age como guardião do genoma. Aproximadamente 80% dos indivíduos com SLF possuem mutações germinativas patogênicas nos éxons 5-8 e alteração dos domínios de ligação ao DNA e erro na ação da proteína p53 e sua resposta transcricional, o que facilita transformações malignas (GUHA; MALKIN, 2017; KRATZ et al., 2017; FERREIRA et al., 2019; FREBOURG et al., 2020).

A Síndrome de Li Fraumeni predispõe a um amplo espectro tumoral como o câncer de mama na pré-menopausa, sarcomas de tecidos moles e osteossarcomas, tumores cerebrais e carcinoma adrenocortical. Além destes, já foram identificados outros tipos tumorais, como câncer de pulmão, colorretal, próstata, ovário, pâncreas, além de linfomas e melanoma (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC, 2021; FREBOURG et al., 2020; GUHA; MALKIN, 2017). Entretanto, baseado em observações de grupos apresentando heterogeneidade fenotípica característica da síndrome, mais definições foram propostas para famílias com histórico de câncer extenso, mas que não se adequam à definição clássica. Essas são denominadas Síndrome de Li-Fraumeni-like (LFL) (GUHA; MALKIN, 2017).



Para a identificação clínica da síndrome de Li-Fraumeni, foram descritos quatro critérios clínicos, o primeiro, mais clássico e restritivo, foi proposto por Li e Fraumeni em 1989 (LI; FRAUMENI, 1969) que obrigatoriamente considera a presença de sarcoma numa idade jovem, o critério mais amplo é o de Birch et al. (1994), que considera vários tumores do espectro da Li-Fraumeni em diferentes idades. Os critérios de Eeles (E1 e E2) (1995) levam em conta a presença de tumores em duas gerações consecutivas e os critérios de Chompret (CHOMPRET et al., 2001) consideram a presença de tumores no espectro de Li-Fraumeni antes dos 36 anos de idade e parentes com tumores múltiplos em qualquer idade. No entanto, estes critérios não são aplicados normalmente em rastreios populacionais, sendo utilizados principalmente nas famílias quando já se suspeita da presença de LFS/LFL. Pacientes com LFS apresentam 50% de chance de desenvolver tumores antes dos 40 anos de idade, comparados a 1% na população geral (BIRCH et al., 2001; SIEGEL et al., 2014). Ao longo da vida, a penetrância do gene TP53 é variável sendo de menos de 20% em crianças, podendo atingir 100% em pacientes na oitava década de vida (WU et al., 2010).

Considerando todas as particularidades das Síndromes Hereditárias, a detecção precoce de portadores de mutação de alto risco aumenta muito as chances de um tratamento bem-sucedido e a sobrevida global dos pacientes. De acordo com as Diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2021), se uma pessoa ou família atende aos critérios clássicos ou de Chompret, para a Síndrome de Li Fraumeni, uma consulta de avaliação de risco e testes genéticos devem ser oferecidos. No caso de um resultado positivo para a Síndrome, o tratamento do paciente será diferenciado e alguns exames são recomendados a fim de facilitar precocemente a detecção de câncer. Em casos de Câncer de mama, são recomendados o autoexame das mamas a partir dos 18 anos, exame clínico da mama a cada 6-12 meses, começando aos 20 anos, pacientes entre 20 a 75 anos recomenda-se ressonância magnética de mama com contraste e pacientes acima de 75 anos a recomendação individual. Já para os demais tipos de câncer recomenda-se exame físico abrangente, incluindo exame neurológico a cada 6-12 meses, colonoscopia e endoscopia alta a cada 2-5 anos a partir de 25 anos de idade ou 5 anos antes do primeiro cólon conhecido câncer na família, exame dermatológico anual a partir de 18 anos de idade e ressonância magnética anual de corpo inteiro, examinando o cérebro como parte do exame ou como um exame.

O protocolo de Toronto é normalmente o rastreio clínico recomendado para portadores de mutações de alto risco da linhagem germinativa de TP53. As diretrizes atuais, contudo, têm considerado outras variantes associadas a outras síndromes de câncer hereditárias relacionadas com TP53 de risco moderado (FREIBURG, 2020; HANSON, 2021; KRATZ, 2020), tais como a variante brasileira R337H, bem como outros fatores de modificação, tais como o risco poligênico e XAF1 E134* (PINTO, 2020).

Estudos preliminares realizados no Caparaó Capixaba mostraram uma alta prevalência de tumores raros na região, dez vezes maior que o esperado. Foram identificadas famílias com características clínicas compatíveis com a síndrome de Li-Fraumeni que apresentaram tumores como osteossarcoma, tumores cerebrais, de mama, pancreático, linfomas, entre outros. Como a região está na rota de tropeiros e possui isolamento geográfico existe a possibilidade de um efeito fundador na região. Desta forma, a identificação da mutação geradora da Síndrome de Li Fraumeni no Caparaó Capixaba e a criação de um teste diagnóstico padrão para esta síndrome é de fundamental importância para garantir o diagnóstico correto dos pacientes bem como o acompanhamento dos familiares.

Da mesma forma, a identificação de síndromes hereditárias de câncer e efeito do fundador em regiões com alto índice de aparecimento de tumores raros pode ajudar na proposição de medidas de prevenção no nível regional e estadual para a implantação de medidas de rastreamento que objetivem a diminuição do risco de desenvolvimento de tumores, a realização de diagnóstico precoce e uma melhor indicação terapêutica ao paciente (DOMCHEK et al., 2013). Essas ações são importantes não apenas para o paciente e familiares, mas também para a redução de custos na saúde e na promoção de desenvolvimento regional e tecnologia para o Estado do Espírito Santo.

Desta forma, é objetivo geral desta proposta: Investigar o perfil das síndromes hereditárias de câncer entre os usuários do Sistema Único de Saúde da região do Caparaó Capixaba, por meio de critérios clínicos e moleculares, para o desenvolvimento de um teste genético específico com as principais mutações encontradas na região, além de capacitar as equipes de saúde no reconhecimento das síndromes hereditárias de câncer.

5 – ATRIBUIÇÕES DAS PARTES

5.1 – ATRIBUIÇÕES DA UFES:

1. Triagem clínica e coleta de material genético;
2. Descrição da epidemiologia de câncer hereditário e familiar na região do Caparaó Capixaba;
3. Minистраção de curso de capacitação para os profissionais e agentes de saúde da rede de atenção primária à saúde da Região do Caparaó Capixaba;
4. Divulgação dos dados científicos obtidos em revistas internacionais, mídia local e redes sociais; e



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Diretoria de Projetos Institucionais

5. Indenizar imediatamente o Fleury caso a UFES ou seus colaboradores causem qualquer dano ao Fleury, aos seus empregados, prepostos, ou terceiros em relação ao presente instrumento.

5.2 – ATRIBUIÇÕES DA PARTÍCIPE

1. Apoio financeiro através da realização de exames;
2. Contribuição intelectual por parte de médicos(as) e pesquisadores(as) do Grupo Fleury; e
3. Parceria científica na detecção da mutação e desenvolvimento de kit diagnóstico.
4. Responsabilizar-se pelos danos materiais diretos e que comprovadamente der causa em relação ao presente instrumento.

6 – CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Meta	Etapa/Fase	Especificação	Indicador Físico		Duração	
			Unidade	Quantidade	Início	Término
Comitê de ética	Envio ao CEP da UFES e CEP do Fleury	Aprovação comitê de ética	Aprovação nos 2 comitês	2	Março/2022	Maio/2022
Realizar o curso de capacitação em oncogenética nas cidades envolvidas	Curso de capacitação em oncogenética	Realizar visitas nas prefeituras, realizar reuniões.	Número de participantes	30	Junho/2022	Agosto/2022
Triagem dos casos de câncer e selecionar os casos hereditários	Triagem dos casos de câncer	Realizar visitas às unidades de saúde dos municípios do Caparaó	Número de unidades de saúde visitadas	15	Agosto/2022	Novembro/2022
Entrevistas com as famílias com suposto Li-Fraumeni – Aconselhamento genético, confecção do heredograma	Heredograma e aconselhamento genético	Realizar busca ativa às famílias identificadas	Número de heredogramas	34	Agosto/2022	Dezembro/2022
Coleta de material biológico para encaminhamento ao Fleury	Coleta de sangue	Realizar a coleta de sangue/extração de DNA/ envio ao Fleury	Número de coletas	No mínimo 34	Agosto/2022	Dezembro/2022
Realização dos testes genéticos – aconselhamento pós teste	Devolutiva dos Resultados dos exames	Deteção das possíveis mutações	Número de testes	34	Agosto/2022	Dezembro/2022
Estudo do Efeito do Fundador	Georreferenciamento das mutações	Correlação das mutações encontradas	Construção do mapa	1	Janeiro/2023	Março/2023
Construção de um Kit diagnóstico das principais mutações encontradas	Desenvolvimento de um teste genético para o Caparaó Capixaba	Kit diagnóstico	Kit	1	Abril/2023	Dezembro/2023
Elaboração de artigos e divulgação dos dados obtidos	Artigos e apresentação em congressos	Divulgação científica	Artigos e congressos	3		



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Diretoria de Projetos Institucionais

7 – PLANO DE APLICAÇÃO

NÃO HAVERÁ TRANSFERÊNCIA DE RECURSOS ENTRE OS PARTICÍPES.

8 – APROVAÇÃO

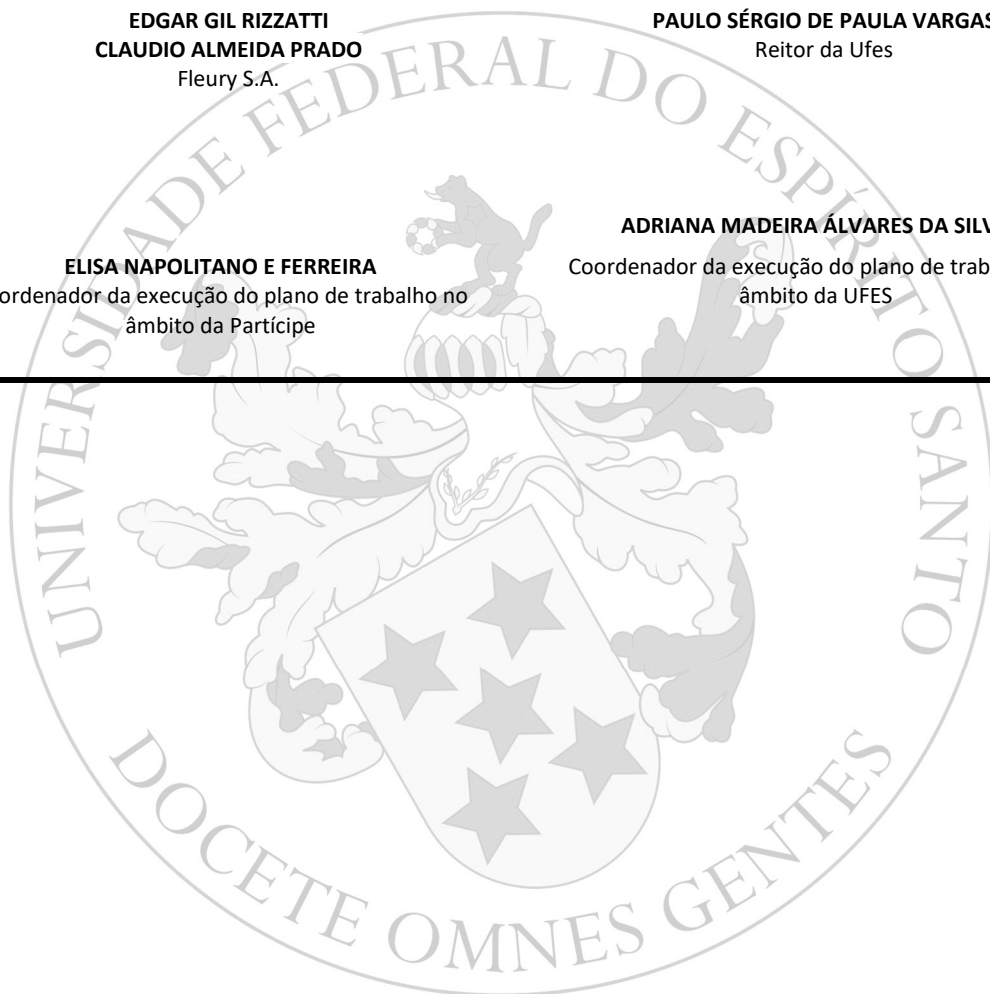
Vitória/ES.

EDGAR GIL RIZZATTI
CLAUDIO ALMEIDA PRADO
Fleury S.A.

PAULO SÉRGIO DE PAULA VARGAS
Reitor da Ufes

ELISA NAPOLITANO E FERREIRA
Coordenador da execução do plano de trabalho no
âmbito da Partícipe

ADRIANA MADEIRA ÁLVARES DA SILVA
Coordenador da execução do plano de trabalho no
âmbito da UFES



PROTOCOLO DE ASSINATURA(S)

O documento Via - Plano de Trabalho Assinado 002_DOC.pdf foi proposto para assinatura digital na plataforma Portal de Assinaturas Fleury. Para verificar as assinaturas clique no link: <https://fleury.assinaforte.com.br/Verificar/7193-96E8-A090-9FD0> ou vá até o site <https://fleury.assinaforte.com.br:443> e utilize o código abaixo para verificar se este documento é válido.

Código para verificação: 7193-96E8-A090-9FD0



Hash do Documento

4F242D5C7397BD584607463E2A96F4E2B3BC0E83BB55424D89697850A5C4B9C2

O(s) nome(s) indicado(s) para assinatura, bem como seu(s) status em 24/11/2022 é(são) :

- Maria Carolina Tostes Pintao (Signatário) - 132.477.048-17 em 23/11/2022 08:36 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Identificação: Por email: carolina.pintao@grupofleury.com.br; SMS: +5511984562060

Evidências

Client Timestamp Wed Nov 23 2022 08:36:03 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -23.5506 Longitude: -46.6333 Accuracy: 15417

IP 186.204.113.115

Assinatura:

Hash Evidências:

E628D125F88711C876A4455DF371F1AA1A79C498588AA2F2F7BE8ED2CD568E2F

- Ana Paula Gonçalves de Leones (Testemunhas) - 339.093.218-60 em 14/10/2022 08:56 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Identificação: Autenticação de conta; SMS: +5511994384630

Evidências

Client Timestamp Fri Oct 14 2022 08:56:53 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -23.7174784 Longitude: -46.546944 Accuracy: 883.9994096567863

IP 189.29.146.23

Assinatura:



Hash Evidências:

43237C698EBF6932218EAB16050E38742DF462134267374E34948065801BF15D

Edgar Gil Rizzatti (FLeury) - 133.492.418-08 em 13/10/2022 19:25 UTC-03:00

Tipo: Certificado Digital

Elisa Napolitano e Ferreira (Testemunhas) - 303.805.198-52 em 13/10/2022 14:34 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Identificação: Por email: elisa.nferreira@grupofleury.com.br; SMS: +5511995319906

Evidências

Client Timestamp Thu Oct 13 2022 14:33:56 GMT-0300 (Hora padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -22.8810179 Longitude: -43.2811485 Accuracy: 1512.6572274434268

IP 200.245.168.252

Assinatura:



Hash Evidências:

1ECA8A5A73E403671BFB52D71E52B358130E0282A96EA92B0BF08535938F198A

