



Processo digital nº 23068.023745/2020-10

ACORDO DE COLABORAÇÃO ACADÊMICA (FORMATO COMPLETO)

ESTE ACORDO, com data de 5 October 2021 é estabelecido **ENTRE** _____

- (1) **University College London** – cuja sede administrativa é Gower Street, Londres, WC1E 6BT (doravante “Universidade Principal”);
- (2) **Universidade Federal do Espírito Santo** – cuja sede administrativa é Av. Fernando Ferrari, nº 514, Campus Universitário Goiabeiras, Vitória/ES, Brasil, CEP 29.075-910 (doravante “Universidade Colaboradora”);
- (3) **Fundação Espírito-Santense de Tecnologia** – Fundação de Apoio da Universidade Federal do Espírito Santo, uma entidade legal da UFES sem fins lucrativos, cuja sede é Av. Fernando Ferrari, nº 514, Campus Universitário, Goiabeiras, Vitória/ES, Brasil, CEP 29.075-910 (doravante denominada “FEST”).

Cada uma delas denominada “Parte” e coletivamente “as Partes”

CONSIDERANDO QUE

- a. A Universidade Principal foi a principal proponente numa proposta ao Conselho de Pesquisa Médica, para um projeto de pesquisa denominado “Células Senescentes T CD8+ e NK contribuem para a imunopatologia durante a leishmaniose cutânea” (“o Projeto”) como definido no Cronograma 1; e
- b. A Universidade Colaboradora foi coproponente ao Órgão de Fomento na proposta submetida ao Órgão de Fomento para o Projeto; e
- c. O Órgão de Fomento concedeu um contrato à Universidade Principal para realizar o Projeto, e isso está definido no Cronograma 2 (“o Contrato”); e
- d. A Universidade Principal deseja que a Universidade Colaboradora realize uma parte do projeto, como definido na proposta ao Órgão de Fomento.
- e. A FEST (fundação de apoio administrativo à universidade colaboradora) realizará a gestão administrativa/financeira dos recursos do projeto.

No caso de qualquer conflito entre os termos deste Acordo de Colaboração e os termos do Contrato, os termos do Contrato devem prevalecer.

Este acordo define os termos sob os quais as Partes devem realizar o Trabalho Atribuído:

1. DEFINIÇÕES

1.1. As seguintes expressões devem ter os seguintes significados neste Acordo de Colaboração, incluindo suas disposições iniciais, a menos que o contexto defina de forma diferente:

Trabalho Atribuído	Significa a pesquisa atribuída a cada Universidade Colaboradora, como definido no Projeto, no Cronograma 1
Propriedade Intelectual Emergente	Significa qualquer Propriedade Intelectual que é gerada ou posta em prática pela primeira vez, por qualquer Parte ou Partes, diretamente como resultado do trabalho realizado conforme este Acordo de Colaboração
Propriedade Intelectual Subjacente	Significa qualquer Propriedade Intelectual que não seja Propriedade Intelectual Emergente, de posse ou controlada por qualquer Parte antes do início ou de forma independente ao Projeto, e que a Parte proprietária contribua ou use durante a realização do Projeto
Materiais biológicos	Significa qualquer material fornecido por uma Parte a outra para uso dentro do Projeto que seja biológico ou de origem biológica.
Co-pesquisador	Deve ser o Professor Daniel Gomes na Universidade Colaboradora
Informação Confidencial	Significa qualquer informação fornecida por uma Parte às outras para uso no Projeto [e que seja identificada como Confidencial antes ou no momento da divulgação] e qualquer Propriedade Intelectual Emergente na qual aquela Parte seja proprietária da Propriedade Intelectual
Legislação de Proteção de Dados	Significa qualquer lei, estatuto, declaração, decreto, diretiva, decreto legislativo, ordem, decreto, regulamento, regra ou outra restrição vinculativa (conforme alterada, consolidada ou revogada de tempos em tempos) que se relaciona com a proteção de indivíduos no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais a que uma Parte está sujeita, incluindo (a) o Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016, sobre a proteção de pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e que revoga a Diretiva 95/46 / CE (Regulamento Geral de Proteção de Dados) JO L 119/1 de 4.5.2016 (o "RGPD"), (b) o RGPD conforme transposto para a legislação nacional do Reino Unido por aplicação da seção 3 da Lei (Retirada) da União Europeia de 2018 e conforme alterada pelos Regulamentos de Proteção de Dados, Privacidade e Comunicações Eletrônicas (Emendas etc.) (Saída da UE) 2019 e todos l

	legislação promulgada no Reino Unido com relação à proteção de dados pessoais; e (c) qualquer código de prática ou orientação publicado pelo Gabinete do Comissário de Informação (ou entidade reguladora equivalente) de tempos a tempos;
Órgão de Fomento	Significa o Conselho de Pesquisa Médica
Materiais Humanos	Significa quaisquer Materiais Biológicos, exceto gametas ou embriões humanos, que consistem em, ou incluem, células humanas e que são considerados "Material Relevante" para os fins da Lei do Tecido Humano de 2004, juntamente com dados relacionados.
Propriedade Intelectual	Significa a propriedade intelectual de qualquer descrição incluindo, mas não se limitando a invenções, projetos, informações, especificações, fórmulas, melhorias, descobertas, <i>know-how</i> , dados, processos, métodos, técnicas e direitos de propriedade intelectual ali contidos, incluindo mas não se limitando a patentes, direitos autorais, direitos de bancos de dados, direitos de projeto (registrados e não registrados), marcas, nomes comerciais, marcas de trabalho, e aplicações de quaisquer itens acima
Pesquisador Principal	Será o Professor Arne Akbar na Universidade Principal, ou seu sucessor, conforme definido pelo Órgão de Fomento
Período do Projeto	Será de 1º de outubro de 2020 a 30 de setembro de 2023

Neste Acordo de Colaboração, referências às Cláusulas e Cronogramas se referem às cláusulas e cronogramas deste Acordo de Colaboração; e a forma singular de qualquer palavra inclui a forma plural e vice-versa, tal como definido no contexto.

AS PARTES CONCORDAM

2. O PROJETO

2.1. As Partes empregarão seus esforços razoáveis para colaborar no Projeto, conforme descrito no Cronograma 1 deste Acordo de Colaboração, incluindo quaisquer modificações, exclusões e adições aprovadas, por escrito, por todas as Partes. As Partes neste Acordo de Colaboração devem se comprometer *mutatis mutandis* com os termos e condições do Contrato, o qual faz parte deste Acordo de Colaboração; se as provisões do Contrato forem particulares à Universidade Principal e/ou outras Partes do Contrato, elas devem se aplicar apenas àquelas partes. Para evitar dúvidas, em caso de conflito entre os termos deste Acordo de Colaboração e os termos do Contrato, o Contrato terá precedência.

- 2.2. O Projeto deve ser realizado por ou sob a direção e supervisão do Pesquisador Principal e Co-pesquisadores, como listado na proposta original ao Órgão de Fomento.
- 2.3. No que diz respeito ao Trabalho Atribuído, cada Parte empregará seus esforços razoáveis para fornecer instalações adequadas; para obter materiais, equipamento e pessoal necessários; e conduzir o trabalho de forma diligente, dentro do escopo permitido pelo seu recurso, sendo que a FEST é responsável por garantir o uso de recursos da Universidade Colaboradora, dentro dos termos do Contrato.
- 2.4. Apesar de cada Parte usar seus esforços razoáveis para realizar o Projeto, nenhuma Parte garante que o trabalho realizado sob ou de acordo com este Acordo de Colaboração conduzirá a algum resultado em particular, nem o sucesso desse trabalho é garantido. Para evitar dúvidas, nada nesta cláusula sugere permitir qualquer Parte a fazer engenharia reversa ou analisar qualquer dos materiais fornecidos a ela sob este Acordo de Colaboração, exceto se estiver em conformidade com as provisões deste Acordo de Colaboração e no limite permitido pela lei.
- 2.5. Na situação de um funcionário da Universidade Principal ou da Colaboradora estiver baseado nas instalações da outra Universidade, com o objetivo de realizar todo ou parte do Projeto, as Partes devem se comprometer para providenciar a seguinte documentação necessária:
 - (a) Se o funcionário tiver que retornar para sua própria Universidade depois de completar seu trabalho no Projeto, para exercer um cargo identificado na sua própria Universidade, deve-se realizar o destacamento do funcionário para a Universidade anfitriã; ou
 - (b) Para a transferência do emprego do funcionário para aquela Universidade, em termos a serem acordados, por escrito, pelas Partes relevantes.

3. PAGAMENTO

- 3.1. O Órgão de Fomento se compromete a prover o financiamento para o Projeto e a Universidade Principal deve atuar como receptora do financiamento para as Partes. A única obrigação financeira da Universidade Principal sob este Acordo deve ser repassar os pagamentos alocados para as outras Partes, de acordo com o Cronograma 3 deste acordo de colaboração.
- 3.2. Os recursos alocados para a Universidade Colaboradora em conexão com o seu desempenho do Trabalho alocado serão transferidos para uma conta bancária específica relacionada ao projeto, que será gerenciada pela FEST. É de responsabilidade da FEST a prestação de contas, tanto para a Universidade Principal e para a Universidade Colaboradora, periodicamente (ou quando for exigido e no final do projeto). Os custos de operação da FEST para gestão do projeto serão de 10% dos recursos alocados, tal como aprovado pela Universidade Colaboradora. Para evitar dúvidas, tais custos operacionais foram

incluídos e serão retirados dos fundos alocados à Universidade Colaboradora, conforme estabelecido no Cronograma 3 deste Acordo de Colaboração, e a Universidade Líder não terá nenhuma obrigação de fazer qualquer pagamentos adicionais à Universidade Colaboradora ou FEST em relação a tais custos operacionais.

- 3.3. A FEST concorda em transferir os recursos que receber da Universidade Líder sob a cláusula 3 à Universidade Colaboradora, em até 30 dias depois de recebê-los da Universidade Líder. Como evidência de que o pagamento foi recebido pela Universidade Colaboradora, a FEST garantirá que, após cada recebimento, seja obtido um Recibo assinado da Universidade Colaboradora, para atestar o recebimento dos recursos, e tal recibo (ou como outra evidência de recebimento que a Universidade Líder possa exigir) deve ser enviado à Universidade Líder pela FEST, em até 5 dias após o recebimento do devido pagamento.
- 3.4. A Universidade Colaboradora e a FEST devem garantir a gestão financeira adequada dos recursos e garantir que padrões e procedimentos formais de auditoria existam para manter controles adequados contra fraude e corrupção. A Universidade Líder se reserva ao direito de ter acesso adequado para inspecionar os registros e procedimentos financeiros associados aos recursos ou designar qualquer outro órgão ou indivíduo para fins dessa inspeção. Isso inclui despesas efetuadas por terceiros. A Universidade Líder tem o direito de pedir e/ou ter acesso a quaisquer registros financeiros e relatórios que sejam considerados adequados para demonstrar a regularidade e propriedade dos gastos.
- 3.5. A Universidade Principal não aceita responsabilidade, financeira ou de outra natureza, por despesas ou qualquer não-pagamento dos recursos à Universidade Colaboradora pela FEST.
- 3.6. Cada uma, a Universidade Colaboradora e FEST (a) são responsáveis por garantir que todas as despesas incorridas no Projeto sejam incorridas de forma válida e de acordo com o Contrato, e (b) divulgará todas as informações necessárias para permitir que a Universidade Principal cumpra os requisitos associados sob o Contrato. Qualquer despesa da Universidade Colaboradora que exceda o valor atribuído a ela, conforme estabelecido no Anexo 3, será de responsabilidade da Universidade Colaboradora. A Universidade Principal não terá nenhuma obrigação de reembolsar a Universidade Colaboradora em relação a tais despesas.
- 3.7. No caso de o Órgão de Fomento exigir o reembolso pela Universidade Principal de quaisquer quantias pagas por este Acordo de Colaboração, então na medida em que essa exigência derivar de atos ou omissões da Universidade Colaboradora ou da FEST, tanto a Universidade Colaboradora quanto a FEST, por meio deste, em reembolsar à Universidade Principal a quantia recebida pela Universidade Colaboradora, assim como juros cobrados sobre essa quantia.

4. PROCEDIMENTOS DE PUBLICAÇÃO E CONFIDENCIALIDADE

- 4.1. Sujeitas às Cláusulas 4.4 e 4.5, cada Parte empregará seus esforços razoáveis para manter em confidencial e não divulgar ou publicar ou publicar de qualquer forma que não seja para os seus funcionários, alunos, diretores, executivos, conselheiros ou representantes que tenham a necessidade de saber tais informações para os fins do Projeto, quaisquer Informações Confidenciais nem usar para qualquer finalidade, exceto conforme expressamente permitido por este Acordo de Colaboração ou com o consentimento da Parte que possui ou controla tais Informações Confidenciais, qualquer uma das Informações Confidenciais de outra Parte.
- 4.2. Nenhuma das Partes deve estar obrigada à Cláusula 4.1 no que diz respeito à informação que:
 - 4.2.1. Seja conhecida pela Parte receptora antes do início do Período do Projeto, e que já não esteja indicada com qualquer obrigação de confidencialidade para a Parte divulgadora; ou
 - 4.2.2. Esteja ou se torne publicamente conhecida sem a culpa da Parte receptora; ou
 - 4.2.3. Seja obtida pela Parte receptora de um terceiro, em circunstâncias nas quais a Parte receptora não tenha motivos para acreditar que tenha ocorrido uma quebra de obrigação de confidencialidade em relação à Parte divulgadora; ou
 - 4.2.4. Seja desenvolvida de forma independente pela Parte receptora; ou
 - 4.2.5. Seja aprovada, por escrito, para divulgação, por um representante autorizado da Parte divulgadora; ou
 - 4.2.6. A Parte receptora seja especificamente obrigada a divulgar, de maneira a cumprir uma ordem de qualquer Corte de jurisdição ou qualquer autoridade reguladora, ou que deve ser divulgada de acordo com uma solicitação nos termos da Lei de Liberdade de Informação de 2000 ("FOIA") ou a Regulamentações de Informações Ambientais de 2004 ("EIR"), nenhuma das isenções dessas Leis se aplica às Informações Confidenciais.
- 4.3. Se qualquer das Partes receber um pedido sob FOIA ou EIR para divulgar qualquer Informação Confidencial, ela notificará e consultará as outras Partes. As outras Partes responderão em até 5 (cinco) dias úteis depois de receber o comunicado, se o comunicado demandar auxílio para determinar se a exceção nos Atos se aplica ou não.

Publicações:

- 4.4. O projeto fará parte da realização do objetivo filantrópico das Partes; ou seja, o avanço na educação por meio do ensino e pesquisa. Assim, deve haver algum elemento de benefício público derivando do Projeto, e isso é garantido por meio das seguintes sub-cláusulas:

- 4.4.1. Este Acordo de Colaboração não deve impedir ou dificultar alunos matriculados de qualquer das Partes, de solicitar o grau daquela Parte com teses baseadas em resultados obtidos durante o trabalho/estudo conduzido como parte do Projeto; ou de realizar os procedimentos daquela Parte para avaliação e admissão no nível de pós-graduação.
- 4.4.2. De acordo com a prática acadêmica regular, todos os funcionários, estudantes, agentes e designados pelas Partes (incluindo aqueles que trabalham no Projeto), estão autorizados a:
- 4.4.2.1. Seguir os procedimentos definidos na Cláusula 4.5 para publicar resultados, em conjunto se for o caso, obtidos durante o percurso do trabalho realizado como parte do Projeto; e
- 4.4.2.2. De acordo com as funções acadêmicas das Partes, discutir trabalho realizado como parte do Projeto em seminários internos, e dar instruções dentro de sua organização sobre questões relacionadas a tal trabalho.
- 4.5. Cada Parte deve empregar esforços razoáveis para submeter material destinado a publicação às outras Partes, por escrito, pelo menos 30 (trinta) dias antes da submissão da publicação. A Parte divulgadora pode ser solicitada a atrasar a submissão para publicação se, na opinião da outra Parte, esse atraso for necessário para que a outra Parte busque patentes ou proteção similar para o material, no que diz respeito daquilo que seja necessário proteger, ou modificar a publicação de maneira a proteger Informação Confidencial. Um atraso imposto à submissão para publicação, como resultado de pedido feito pela outra Parte não deve durar mais do que o necessário para buscar a proteção requerida; e assim não deve exceder 3 (três) meses da data de recebimento do material por tal Parte, apesar de a Parte divulgadora não poder recusar, sem motivo, um pedido da outra Parte para um atraso adicional, no caso de direitos de propriedade que possam ser perdidos. A notificação do pedido para atraso na submissão para publicação deve ser recebida pela Parte divulgadora em até 30 (trinta) dias depois do recebimento do material pela outra Parte, e caso isso não aconteça, a Parte divulgadora deve estar livre para entender que a outra Parte não tem objeção à publicação proposta.
- 4.6. As disposições das Cláusulas 4.1 e 4.2 devem durar por um período de 3 (três) anos após a data de encerramento deste Acordo de Colaboração. As disposições da Cláusula 4.5 devem durar por um período de um ano depois da data de encerramento deste Acordo de Colaboração.

5. DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL

- 5.1. Para evitar dúvidas, toda Propriedade Intelectual Subjacente usada em conexão com o Projeto deve se manter propriedade da Parte que a apresentar. Nenhuma Parte fará qualquer representação ou realizará

qualquer ato que possa indicar que tenha direito, título ou interesse para propriedade ou uso de qualquer Propriedade Intelectual Subjacente das outras partes, exceto sob os termos deste Acordo de Colaboração. Cada Parte reconhece e confirma que nada contido neste Acordo de Colaboração pode dar qualquer direito, título ou interesse ou para Propriedade Intelectual Subjacente das outras partes, salvo como definido neste Acordo de Colaboração. As Partes concordam que qualquer melhoria ou modificação a uma Propriedade Intelectual Subjacente de uma Parte que derivar do projeto que não seja separável daquela Propriedade Intelectual Subjacente será considerada parte da Propriedade Intelectual Subjacente daquela Parte.

- 5.2. Cada Parte garante às outras uma licença sem *royalty* e não-exclusiva, enquanto durar o projeto, para usar sua Propriedade Intelectual Subjacente para o único propósito de realizar o projeto. Nenhuma Parte concederá qualquer sub-licença sobre ou em respeito à Propriedade Intelectual Subjacente da outra Parte.
- 5.3. Cada Parte será proprietária da Propriedade Intelectual Emergente gerada por seus funcionários, estudantes e/ou agentes neste Projeto, e deve garantir que assegura propriedade dessa Propriedade Intelectual Emergente de seus funcionários, estudantes e agentes. Sujeita aos termos do Contrato, a parte que possuir qualquer Propriedade Intelectual Emergente deve ter direito ao uso e exploração dessa Propriedade Intelectual Emergente como aprover àquela Parte, sempre sujeita às Cláusulas 5.5 e 5.6.
- 5.4. Cada Parte deve prontamente divulgar às outras Partes toda Propriedade Intelectual Emergente gerada por ela e cada Parte deve cooperar, quando solicitada, em relação à preparação e execução de solicitação de patentes e qualquer outra solicitação relacionada a Propriedade Intelectual Emergente.
- 5.5. Quando qualquer Propriedade Intelectual Emergente for criada ou gerada por duas ou mais Partes em conjunto e for impossível separar a contribuição intelectual de cada Parte para a criação da Propriedade Intelectual Emergente, a Propriedade Intelectual Emergente será de posse conjunta daquelas Partes em medidas iguais. Os proprietários podem tomar medidas, quando decidirem de tempos em tempos, para registrar e manter qualquer proteção para aquela Propriedade Intelectual Emergente, incluindo propor e executar propostas de patentes para qualquer Propriedade Intelectual Emergente, e executar qualquer ação no que diz respeito a infração real ou suposta daquela Propriedade Intelectual Emergente. Se um ou mais dos proprietários não desejar adotar tal medida ou ação, o outro proprietário pode fazê-lo sob suas despesas, e o proprietário que não desejar realizar tais medidas ou ação proverá, às custas do proprietário realizando o pedido, qualquer assistência que seja razoável ele conceder para isso.
- 5.6. Qualquer proprietário conjunto de qualquer Propriedade Intelectual Emergente pode explorar comercialmente a Propriedade Intelectual Emergente depois de consulta e acordo com a outra Parte/Partes.

Nessas circunstâncias, a parte que explorar comercialmente a Propriedade Intelectual Emergente deve pagar à outra Parte/Partes uma taxa/lucro de royalty justa e razoável sobre o valor de qualquer produto ou processo explorado comercialmente por ela que incorporar qualquer Propriedade Intelectual Emergente, levando em consideração as respectivas contribuições técnicas e financeiras das Partes para o desenvolvimento da Propriedade Intelectual Emergente, as despesas efetuadas para garantir a proteção de propriedade intelectual dela, os custos de sua exploração comercial e o valor proporcional da Propriedade Intelectual Emergente em tal produto ou processo.

- 5.7. Cada Parte tem, por meio deste, direito sem royalty, não transferível e irrevogável de usar toda Propriedade Intelectual Emergente, gerada no decorrer do projeto, para propósitos acadêmicos e de pesquisa, incluindo pesquisa envolvendo projetos financiados por terceiros, desde que esses terceiros não ganhem ou exijam direitos para tal Propriedade Intelectual Emergente.
- 5.8. Se qualquer Parte (a “Parte Executante”) solicitar o uso de Propriedade Intelectual Subjacente para a outra (a “Outra Parte”) para exercer seus direitos sobre Propriedade Intelectual Emergente (quer seja de posse individual ou conjunta) então, desde que a Outra Parte seja livre para licenciar a Propriedade Intelectual Subjacente em questão, a Outra Parte não irá recusar, sem motivo razoável, conceder ou atrasar a concessão de licença para a Parte Executora, de modo que a Parte Executora possa usar tal Propriedade Intelectual Subjacente para o propósito de exercer seus direitos sobre Propriedade Intelectual Emergente.

6. DESIGNAÇÃO

- 6.1. A Universidade Principal,

Nenhuma das Partes irá designar/terceirizar este Acordo de Colaboração sem o consentimento prévio, por escrito, das outras Partes, e tal consentimento não deve ser, sem motivo razoável, contido, negado ou **atrasado**.

7. ENCERRAMENTO

- 7.1. Uma Parte (a “Parte Rescisora”) pode encerrar seu envolvimento neste Acordo de Colaboração ao enviar aviso, por escrito, com antecedência de 60 (sessenta) dias para a Universidade Principal, sobre sua intenção de encerramento, se outra Parte (a “Parte em Violação”) cometer uma violação material nos termos deste Acordo de Colaboração ou se persistentemente violar este Acordo de Colaboração de maneira que a Parte Rescisora seja atrapalhada na sua capacidade de realizar suas obrigações no Projeto. O aviso deve incluir uma descrição detalhada indicando a violação. Se a violação for passível de ser corrigida e for corrigida dentro do período de 60

(sessenta) dias do aviso, então o encerramento não terá efeito. Se a violação for de uma natureza que possa ser corrigida plenamente, mas não dentro do período de 60 (sessenta) dias do aviso, então o encerramento também não terá efeito, se a Parte envolvida iniciar a correção da violação dentro daquele período, e continuar diligentemente a corrigir a violação até que seja corrigida completamente. Se a violação ou violação persistente não for passível de ser corrigida, então o encerramento terá efeito ao final de período de 60 (sessenta) dias do aviso, em qualquer caso.

- 7.2 Uma Parte pode rescindir seu envolvimento neste Acordo de Colaboração imediatamente, notificando por escrito a outra Parte quando a outra Parte entrar em falência ou liquidação ou qualquer outro evento de insolvência.
- 7.3 A Universidade Líder pode rescindir seu envolvimento neste Acordo de Colaboração por qualquer motivo, dando um aviso prévio por escrito de noventa (90) dias.
- 7.4 A Universidade Principal pode rescindir este Acordo de Colaboração mediante notificação por escrito no caso de o Contrato ser rescindido.
- 7.5 Todos os direitos adquiridos pela Parte Rescisora sobre Propriedade Intelectual Subjacente e Propriedade Intelectual Emergente das outras Partes devem cessar imediatamente, exceto quando em respeito ao interesse da Parte Rescisora em uma Propriedade Intelectual
- 7.6. Cada Parte concorda em notificar as outras Partes prontamente se, a qualquer tempo, seu principal acadêmico for incapaz ou não querer continuar com a direção e supervisão do Trabalho Atribuído. Dentro de 60 (sessenta) dias após essa incapacidade ou expressão de não vontade, aquela Parte deve nomear um sucessor para substituir seu principal acadêmico. A outra Parte não recusará, sem motivo razoável, aceitar o sucessor nomeado. Entretanto, se o sucessor não for aceitável, por motivos razoáveis e substanciais, este Acordo de Colaboração pode ser encerrado por meio de aviso, por escrito, com 90 (noventa) dias de antecedência, para a outra Parte.
- 7.5. Caso seja acordado por todas as Partes que não há mais razões válidas para continuar com o Projeto, as Partes podem decidir por unanimidade de votos rescindir este Acordo de Colaboração. Em caso de rescisão, cada Parte será reembolsada por todos os custos e compromissos não canceláveis devidamente cobrados de acordo com este Contrato de Colaboração e incorridos ou comprometidos até a data de rescisão, desde que tais fundos tenham sido ou possam ser recuperados pelo Organismo de Financiamento. Para evitar dúvidas, nenhuma Parte será obrigada a contribuir para os prejuízos sofridos pela outra Parte nas circunstâncias em que os custos não tenham sido recuperados do Organismo de Financiamento.
- 7.8 A validade do Período do Projeto ou encerramento deste Acordo de Colaboração sob as Cláusulas 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.6 ou 7.7 deve resultar no encerramento com efeito, a partir da data de validade ou encerramento das obrigações impostas às Partes sob a Cláusula 2.

8. LIMITAÇÃO DA RESPONSABILIDADE

- 8.1. Nenhuma das Partes fará qualquer representação ou garantia que conselhos ou informações dadas por qualquer dos seus funcionários, estudantes, agentes ou designados que trabalham no Projeto, ou o conteúdo ou uso de quaisquer materiais, trabalhos ou informações fornecidas em relação com o Projeto, não constituirá ou resultará em infração contra direitos de terceiros.
- 8.2. Nenhuma das Partes aceita qualquer responsabilidade por qualquer uso que possa ser feito de qualquer trabalho realizado sob ou de acordo com este Acordo de Colaboração, ou dos resultados do Projeto, nem por qualquer responsabilidade que possa ser colocada sobre tal trabalho ou resultados, nem por conselho ou informação dada relacionada a ele.
- 8.3. As Partes concordam em não fazer reivindicações em relação a este Acordo de Colaboração ou seu objeto, contra seus funcionários, estudantes, agentes ou designados das outras Partes (exceto reivindicações baseadas em fraude ou má conduta intencional). Esse compromisso pretende dar proteção a pesquisadores individuais: não fere qualquer direito que uma Parte possa ter em reivindicar contra outra Parte.
- 8.4. A responsabilidade de qualquer Parte por qualquer violação deste Acordo de Colaboração, ou que seja derivado de outra forma do objeto deste Acordo de Colaboração não se estenderá a perdas de negócios ou lucros, ou a quaisquer perdas e danos indiretos ou decorrentes.
- 8.5. Em qualquer circunstância, a responsabilidade máxima de qualquer Parte sob ou em conexão com este Acordo de Colaboração ou seu objeto não deve exceder os recursos recebidos por aquela Parte sob este Acordo de Colaboração, como detalhado no Cronograma 3.
- 8.6. Nada neste Acordo de Colaboração limita ou exclui a responsabilidade de cada Parte por:
 - 8.6.1. Morte ou danos pessoais decorrentes de negligência; ou
 - 8.6.2. Qualquer fraude ou por qualquer tipo de outra responsabilidade a qual, pela lei, não possa ser limitada ou excluída.
- 8.9. Se qualquer sub-cláusula desta Cláusula 9 for considerada inválida ou não exequível sob qualquer estatuto ou lei aplicável, então deve ser considerada omitida e, se como resultado, qualquer Parte se tornar responsável por perdas e danos que, de outra forma, teriam sido excluídos, então tal responsabilidade deve estar sujeita às subcláusulas restantes desta Cláusula 9.

9. AVISOS

O representante da Universidade Principal, para o propósito de receber relatórios e outros avisos deve ser, até novo aviso:

Head of Research Contracts

Research Services
Gower Street
London, WC1E 6BT
Tel: +44 (0)207 679 2000 (*switchboard* - ramal)

O Representante da Universidade Colaboradora, para o propósito de receber relatórios e outros avisos deve ser, até novo aviso:

Prof. Daniel de Oliveira Gomes

Núcleo de Doenças Infecciosas / Núcleo de Biotecnologia – CCS – Ufes
Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória – ES – Brasil
CEP 29.047-105
Tel: 55 (27) 3335-7210 – Fax: 55 (27) 3335-7207
E-mail: dgomes@ndi.ufes.br

O representante legal da FEST, para o propósito de receber relatórios e outros avisos deve ser, até novo aviso:

Armando Biondo Filho

Superintendente da FEST
Av. Fernando Ferrari, 845 – Campus Universitário, Goiabeiras – Vitória/ES,
Brasil.
CEP 29.075-910
Tel: 55 (27) 3345-7555
E-mail: armando.biondo@fest.org.br

10. FORÇA MAIOR

- 10.1. Uma Parte não deve ser responsável por falha em executar suas obrigações sob este Acordo de Colaboração, nem ser responsabilizada por qualquer reivindicação por compensação ou dano, nem ser considerada em violação deste Acordo de Colaboração, se tal falha decorrer de uma ocorrência ou circunstâncias além do controle razoável daquela Parte (excluindo uma obrigação de realizar pagamento).
- 10.2. Se uma Parte afetada por tal ocorrência gerar um atraso de 3 (três) meses ou mais, e se tal atraso possa ser razoavelmente antecipado para se continuar, então as Partes devem, consultando o Órgão de Fomento, discutir se a continuidade do Projeto seria viável, ou se o Projeto e este Acordo de Colaboração deveriam ser encerrados.

11. TRANSFERÊNCIA DE MATERIAL

11.1 A Universidade Colaboradora concordou em fornecer e transferir Materiais Humanos para a Universidade Principal.

11.2 A Universidade Colaboradora deverá usar um mensageiro com habilidade e experiência adequadas para transportar com segurança os Materiais Humanos para a Universidade Principal, de acordo com todas as leis aplicáveis. A Universidade Colaboradora arcará com os custos de transporte e qualquer seguro necessário. A Universidade Colaboradora não cobra pelos Materiais Humanos. O risco e a responsabilidade pelos Materiais Humanos devem passar para a Universidade Líder assim que forem recebidos do mensageiro no laboratório da Universidade Líder. Se assim for solicitado pela Universidade Colaboradora, a Universidade Líder deverá fornecer a confirmação por escrito do recebimento seguro dos Materiais Humanos imediatamente após sua entrega ao laboratório da Universidade Líder.

11.3 Os Materiais Humanos serão, a partir da data de recebimento pela Universidade Principal, usados exclusivamente para o Projeto designado e sempre de acordo com as leis ambientais, de saúde e segurança aplicáveis e todas as leis (incluindo Human Tissue Act 2004), regras, regulamentos, códigos de prática, governança de pesquisa ou diretrizes éticas, ou outros requisitos que podem se aplicar ao uso de Materiais Humanos pela Universidade Principal.

11.4 O Material Humano não será transferido ou disponibilizado a qualquer indivíduo que não esteja sob a supervisão e controle da Universidade Líder.

11.5 A Universidade Líder deverá utilizar os Materiais Humanos de acordo com os padrões das boas práticas laboratoriais, com a devida habilidade e cuidado e, se aplicável, com dignidade, sensibilidade e respeito.

11.6 A Universidade Colaboradora garante que, quando necessário, os Materiais Humanos foram obtidos de humanos com o consentimento apropriado, conforme exigido pelo Human Tissue Act 2004 e com aprovação ética. A Universidade Colaboradora será responsável por quaisquer reclamações decorrentes da violação desta garantia. A Universidade Colaboradora garante ainda que não forneceu nenhuma informação (e não tem a intenção de fornecer qualquer informação) que levou ou pode levar a Universidade Líder a ser capaz de identificar a pessoa de quem os materiais humanos relevantes vieram.

11.7 A Universidade Colaboradora concede à Universidade Líder uma licença de pesquisa não exclusiva para usar os Materiais Humanos para os fins do Projeto.

11.8 A Universidade Principal armazenará os Materiais Humanos de acordo com todas as leis aplicáveis e não tentará identificar ou contatar o doador dos Materiais Humanos ou comprometer ou infringir a confidencialidade das informações sobre os doadores e seu direito à privacidade. A Universidade Colaboradora compromete-se a não fornecer, a qualquer momento, quaisquer dados pessoais de doadores à Universidade Líder de acordo com este Acordo de Colaboração.

11.9 Exceto na medida em que proibido por lei e sujeito à cláusula 8.5 deste Acordo de Colaboração, a Universidade Líder será responsável por danos que possam surgir do seu recebimento, uso, armazenamento ou descarte de Materiais Humanos. A Universidade Colaboradora não será responsável perante a Universidade Líder por qualquer perda, reclamação ou demanda feita pela Universidade Líder ou feita contra a Universidade Líder por qualquer outra parte, devido a ou decorrente de seu uso, armazenamento ou descarte de Materiais Humanos por a Universidade Líder, exceto na medida em que a lei exija de outra forma ou quando a Universidade Colaboradora violar suas obrigações sob este Acordo de Colaboração.

11.10 Com relação às amostras clínicas, a Universidade Líder deve interromper imediatamente todo o uso de qualquer uma dessas amostras, caso a aprovação ética seja retirada. Se um doador individual ou seu parente mais próximo rescindir seu consentimento, a Universidade Colaboradora exigirá, e a Universidade Líder concorda, interromper o uso da amostra devidamente identificada e destruí-la de acordo com as instruções da Universidade Colaboradora. 11.11 Após a conclusão do Projeto ou rescisão ou expiração deste Acordo de Colaboração, a Universidade Líder deve interromper imediatamente todo o uso dos Materiais Humanos e deve destruir todos os Materiais Humanos não utilizados de acordo com as leis aplicáveis (incluindo, sem limitação, a Lei do Tecido Humano de 2004) e forneça uma confirmação por escrito de que isso foi concluído.

12. PROTEÇÃO DE DADOS

12.1 Nenhuma Parte fornecerá, a qualquer momento, quaisquer dados pessoais (conforme definido na Legislação de Proteção de Dados) a outra Parte de acordo com o Projeto e / ou este Contrato de Colaboração. No entanto, no caso de quaisquer dados pessoais serem coletados ou compartilhados por ou entre as Partes em conexão com o Projeto e / ou sob este Acordo de Colaboração, cada Parte deverá cumprir todas as obrigações impostas sobre ela nos termos da Legislação de Proteção de Dados. As Partes devem sempre garantir que tais dados pessoais sejam tratados como confidenciais em todos os momentos durante o manuseio e uso e que os dados pessoais sejam armazenados com segurança em todos os momentos e com todas as medidas de segurança técnicas e organizacionais que seriam necessárias para o cumprimento com a Legislação de Proteção de Dados. Não obstante o acima exposto, onde quaisquer dados pessoais são compartilhados por ou entre as Partes em conexão com o Projeto e / ou sob este Acordo de Colaboração, as Partes relevantes devem celebrar um acordo de compartilhamento de dados separado para garantir o cumprimento da Legislação de Proteção de Dados.

13. TERMOS GERAIS

- 13.1. Os títulos das cláusulas são inseridos neste Acordo de Colaboração apenas por questão de conveniência, e não devem ser considerados na interpretação deste Acordo de Colaboração.
- 13.2. Nada neste Acordo de Colaboração deve criar, implicar ou evidenciar qualquer parceria ou *joint venture* entre as Partes ou uma relação entre elas de principal e agente.
- 13.3. Cada Parte deve assegurar que possui procedimentos bem definidos para investigar e resolver alegações de má conduta em pesquisa. Se uma alegação de má conduta em pesquisa surgir relativa à participação individual de uma Parte no Projeto e conduzir a uma investigação formal subsequente, a Parte relevante deve informar a Universidade Principal e o Órgão de Fomento sobre a investigação e seu resultado. Se uma alegação de má conduta em pesquisa surgir relativa à participação de várias Partes no Projeto, as Partes relevantes trabalharão juntas para determinar como a alegação deve ser investigada e reportada.

- 13.4 Nenhuma falha ou atraso por uma parte em exercer qualquer direito ou solução prevista neste Acordo de Colaboração ou por lei constituirá uma renúncia ou esse ou qualquer outro direito ou solução, nem deve impedir ou restringir o exercício posterior ou de qualquer outro direito ou remédio. Nenhuma renúncia única ou parcial de qualquer direito ou recurso previsto neste Acordo de Colaboração deve impedir ou restringir o exercício posterior ou de qualquer outro direito ou recurso.
- 13.5 As Partes devem providenciar para que, ao realizar o Projeto, cumpram todas as leis, regulamentações e estatutos aplicáveis, incluindo aquelas relativas à escravidão moderna e antissuborno. O não cumprimento desta cláusula por uma Parte não será justificativa suficiente para o não cumprimento do restante do Contrato de Colaboração pela (s) outra (s) Parte (s).
- 13.6. Nenhuma das Partes deve usar o nome, marca ou logotipo da outra Parte ou o nome de seus funcionários e estudantes em qualquer anúncio à imprensa ou anúncios de produtos, ou para qualquer outro propósito comercial, sem o consentimento prévio, por escrito, das outras Partes.
- 13.7. Exceto se indicado expressamente aqui de outra forma, as Partes confirmam que nada neste Acordo de Colaboração deve conferir ou tem a pretensão de conferir a qualquer terceiro qualquer benefício ou direito de fazer cumprir qualquer termo deste Acordo de Colaboração para os propósitos do Ato do Contratos de 1999 (Direitos de Terceiros).
- 13.8. Este Acordo de Colaboração e seus Cronogramas (que são incorporados e fazem parte deste Acordo de Colaboração) constituem o acordo completo entre as Partes para o Projeto e nenhuma afirmação ou representação feita por qualquer Parte foi confirmada pela outra parte, ao entrar neste Acordo de Colaboração. Qualquer alteração deve ser feita por escrito e assinada pelos representantes autorizados de cada Parte.
- 13.9. Este Acordo de Colaboração deve ser regido pela Lei Inglesa e as Cortes Inglesas devem possuir jurisdição exclusiva para lidar com qualquer controvérsia que possa derivar ou tiver conexão com este Acordo de Colaboração.
- 13.10. Se qualquer conflito surgir a partir deste Acordo de Colaboração, as Partes irão, primeiramente, tentar resolver a questão de maneira informal, por meio de representantes sênior de cada Parte no conflito, que não estejam envolvidos de alguma forma no Projeto. Se as Partes não forem capazes de resolver o conflito de maneira informal em um tempo razoável que não exceda 2 (dois) meses a partir da data que o processo informal for requisitado em aviso, por escrito, então elas tentarão resolver o conflito através de mediação, de acordo com o Procedimento de Mediação Modelo, do Centro para Resolução Efetiva de Conflitos (*CEDR*).
- 13.11. Se uma ou mais cláusulas ou sub-cláusulas deste Acordo de Colaboração resultar em que este Acordo de Colaboração seja proibido de acordo com qualquer lei de competição aplicável, então ela ou elas devem ser consideradas excluídas. As Partes devem manter o restante deste Acordo de Colaboração e devem negociar um termo aditivo que, na medida do legalmente viável, mantenha o equilíbrio econômico entre as Partes.

13.12. Este Acordo de Colaboração pode ser executado em qualquer quantidade de vias, cada uma delas quando executada (e entregue) constituirá um original deste Acordo de Colaboração, mas todas as vias, em conjunto, constituirão o mesmo acordo. Nenhuma via será efetiva até que cada Parte tenha executado pelo menos uma via. Uma cópia assinada deste Acordo de Colaboração entregue por e-mail em formato de arquivo portátil ou outro meio de transmissão eletrônica será considerada como tendo o mesmo efeito legal que a entrega de uma cópia original assinada deste Acordo de Colaboração.

EXECUTADO como um Acordo:

ASSINADO por e em nome da **UNIVERSITY COLLEGE LONDON**

Nome Skye Van De Vorst
Cargo Head of Research Contracts - SLMS
Assinatura

DocuSigned by:

Skye Van De Vorst

ASSINADO por e em nome da **UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**

Nome: Paulo Sérgio de Paula Vargas
Cargo: Reitor
Assinatura PAULO SERGIO DE PAULA VARGAS
Digitally signed by PAULO SERGIO DE PAULA VARGAS
Date: 2021.09.15 16:40:22 -03'00'

ASSINADO por e em nome da **FUNDAÇÃO ESPÍRITO-SANTENSE DE TECNOLOGIA**

Nome: Armando Biondo Filho
Cargo: Superintendente
Assinatura ARMANDO BIONDO FILHO
37671740730
Assinado digitalmente por ARMANDO BIONDO FILHO:
37671740730
DN: c=BR, o=ICP-Brasil, ou=00001009006866,
ou=Secretaria da Receita Federal do Brasil - RFB, ou=RFB,
e=CPE AS, ou=ICP, serial=RFB, cn, ou=20160830300103,
ou=AR CDE/VTORIA, cn=ARMANDO BIONDO FILHO:
20210915164022
* Razão: Eu estou aprovando este documento com minha
assinatura de vinculação legal
Localização: sua localização de assinatura aqui
(Data: 2021.09.15 16:40:22 -03'00')
Foxit Reader Versão: 10.1.1

Cronogramas:

Cronograma 1: O Projeto (incluindo Trabalho Atribuído)

Cronograma 2: O Contrato (carta de adjudicação)

Cronograma 3: Repartição dos custos para a Universidade Colaboradora

Cronograma 1: O Projeto

Parasitas pertencentes ao gênero *Leishmania* estão entre os mais diversos entre os patógenos humanos, tanto em termos de distribuição geográfica quanto na variedade de síndromes clínicas causadas por eles. Atualmente, 12 milhões de pessoas estão infectadas mundialmente em 88 países tropicais/subtropicais, com 2 milhões de novas infecções identificadas anualmente, e 350 milhões de pessoas estão sob risco de infecção. Na última década, o número de casos em áreas endêmicas aumentou consideravelmente. Além disso, a leishmaniose está se espalhando para muitas áreas não endêmicas do mundo, devido a co-infecções com HIV. As medidas de controle atualmente disponíveis são detecção de casos e tratamento com medicamentos, que são caros, nem sempre disponíveis e não podem ser auto-administrados. O problema é mais agravado pelo surgimento de parasitas resistentes a medicamentos, havendo necessidade urgente do desenvolvimento de uma vacina anti-*Leishmania* ou outras terapias imunológicas. A pesquisa tem demonstrado a importância da imunidade para controlar a leishmaniose cutânea e mucocutânea, mas lesões severas de pele que se desenvolvem na região infectada são devidas principalmente a danos teciduais não específicos, ainda que os motivos para isso não estejam claros. A maior parte desse trabalho tem sido desenvolvida em amostras de sangue de pacientes e não da região de infecção na pele. Nesse contexto, uma característica singular desta proposta é que vamos investigar o sangue e também a pele dos pacientes, retirada de regiões lesionadas e não lesionadas. A hipótese principal desta candidatura para financiamento é que a severidade da imunopatologia cutânea em indivíduos infectados é devida a danos não específicos, mediados

por dois tipos de células imunitárias, principalmente as células exterminadoras naturais (NK) e um tipo de célula T que representa o “exército” do sistema imunitário. Esses dois tipos de células não são provavelmente estimulados pelo parasita nas lesões de pele; em vez disso, eles reconhecem moléculas de “engodo” em células da pele não infectadas, que acabam as destruindo. Isso resulta em grandes lesões na pele que contém poucos parasitas, mas um grande número de glóbulos brancos perigosos. Neste estudo, vamos investigar a natureza dos glóbulos brancos nas lesões de pele dos pacientes. Nós vamos identificar os receptores de “engodo” que promovem os danos teciduais não específicos. Nós também vamos observar a ampla gama de genes que são ativados na pele para identificar indícios de como as interações entre o sistema imunitário e a pele são organizadas. Nós também vamos identificar genes que nos trarão indícios de que outros processos podem estar ocorrendo, não permitindo que as lesões se curem. Em outras partes do estudo, vamos reproduzir a interação das células que estão na pele, ao fazê-las crescer em tubo de ensaio, para testar suas interações e descobrir uma maneira de bloqueá-las. Por fim, nós vamos investigar a participação de um conjunto de moléculas, conhecidas como sestrinas, as quais já demonstramos estar envolvidas em ativar os mecanismos de “engodo” que podem levar à formação de lesões na pele em pacientes com leishmaniose cutânea (LC).

Os objetivos deste estudo são os seguintes:

- 1) Investigar se células senescentes T CD8+ e células NK altamente diferenciadas, ambas altamente citotóxicas, se acumulam em lesões da pele durante a LC (**amostras coletadas no Brasil pelo laboratório Gomes, células isoladas pela Sra. Carla Baroni, e depois transferidas para a UCL, para estudo posterior**);
- 2) Determinar a expressão NKR por leucócitos e expressão ligante NKR por células do estroma em pele lesionada e não lesionada de pacientes LC comparada com pele de pacientes-controle saudáveis (**a ser executada na UCL por Luciana Covre e Hugh Trahair, usando amostras obtidas e enviadas pelo laboratório Gomes**).
- 3) Identificar a ativação, senescência e caminhos indicadores, em pele lesionada e não lesionada, dos mesmos pacientes, por análise RNAseq de biopsias de pele (**executada por Luciana Covre na UCL e análise de dados pelo bio-informático a ser contratado na UCL**).
- 4) Identificar o mecanismo de interação entre células CD8+ e NK com macrófagos e fibroblastos infectados por Leishmania em co-culturas tripartite *in vitro* (**a ser executado por Carla Baroni e Luciana Covre no Brasil**).
- 5) Determinar se sestrinas regulam a expressão NKR por células T CD8+ e expressão ligante NKR por fibroblastos e outras células de estroma na pele que levem a exterminação não específica *in vitro* (**executada por Luciana Covre e Hugh Trahair na UCL, com apoio de Carla Baroni no Brasil, a qual visitará a UCL para esses experimentos**).

Cronograma 2: O Contrato (Carta de Adjudicação)

Cronograma 3:**REPARTIÇÃO DOS CUSTOS PARA A COLABORADORA E FEST**

Universidade Colaboradora: Universidade Federal do Espírito Santo
Fundação de Apoio: Fundação Espírito Santense de Tecnologia

“Células senescentes T CD8+ e NK contribuem para imunopatologia durante
 Leishmaniose cutânea”

Totais Resumidos	Total FEC indexado	Contribuição do Órgão de Fomento
Custos Derivados Diretos (DI) Salários Material de Consumo Viagem e Manutenção Equipamento TOTAL DE CUSTOS DI		
Custos Alocados Diretamente (DA) Pesquisadores Instalações Outros Alocados Diretamente TOTAL DE CUSTOS DA		
Custos Indiretos		
Excepcionais-		
Membros	£ 17,988.00	£ 17,988.00
Viagens e subsistência	£ 23,495.00	£ 23,495.00
Outros custos	£ 56,477.00	£ 56,477.00
TOTAL	£ 97,960.00	£ 97,960.00

FEST, a fundação de apoio da Universidade Federal do Espírito Santo deve enviar fatura à Universidade Principal, com atraso quinzenal, com base nas reais despesas, em comparação com os títulos orçamentários listados no Cronograma 3 e a Universidade Principal deverá pagar a FEST dentro de 30 dias após recebimento dessas faturas, sempre sujeita ao recebimento de recursos do Órgão de Fomento. A fatura final deve ser enviada à Universidade Principal em até 2 (dois) meses após o encerramento do projeto, de forma a permitir a elaboração da declaração final de custos, por parte da Universidade Principal.

As declarações devem ser enviadas para:

Donna Grant
Research Services
UCL Finance and Business Affairs
University College London
Gower Street
London
WC1E 6BT
Tel: +44 (0)20 3108 8714
Email: fin-post-awrd-admin@ucl.ac.uk

Citando a referência 559333.



Departamento de Contratos e Convênios
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
POP DECCON 03101.1 – Verificar a instrução processual

ANEXO 2 – PLANO DE TRABALHO

PLANO DE TRABALHO (COM 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 Convênio Paulo Sergio Vargas				
CPF: 526.372.397-00		Cargo/Função: Reitor		
Coordenador do Instrumento Daniel Claudio de Oliveira Gomes				
Cargo/Função Professor Associado		Setor de Trabalho Departamento de Patologia		
Matrícula SIAPE 017881609		e-mail: dgomes@ndi.ufes.br		
Telefone Fixo: 027 3335-7210		Celular: 027 99938-6060		

2 – DADOS CADASTRAIS DA CONCEDENTE

Denominação University College London		CNPJ- Não se aplica		
Endereço Gower Street London				
Cidade Londres	UF	CEP WC1E 6BT	DDD/Telefone +44 (0) 20 7679 2000	e-mail
Responsável Institucional pela Assinatura do Convênio Skye Van De Vorst				
CPF Não se aplica- Estrangeiro		Cargo/Função Chefe do setor de contratos científicos		
Coordenador do Instrumento Arne Akbar				
Cargo/Função Professor		Setor de Trabalho Divisão de Medicina		
Matrícula Não se aplica		e-mail a.akbar@ucl.ac.uk		
Telefone Fixo: +44 20 3108 2172		Celular: +44 7768006169		



Departamento de Contratos e Convênios
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
POP DECCON 03101.1 – Verificar a instrução processual

3 – IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

3.1 – TÍTULO DO PROJETO		3.2 – PERÍODO DE EXECUÇÃO	
Papel de células TCD8 e NK senescentes na imunopatogênese da Leishmaniose cutânea		Início: 01/11/2020	Término: 01/11/2023
3.3 – OBJETO DO PROJETO			
Trata-se de pesquisa básica, que objetiva elucidar o papel de células T e NK senescentes na imunopatologia da leishmaniose cutânea localizada humana			
3.4 – JUSTIFICATIVA DO PROJETO			
<p>Atualmente a Leishmaniose é classificada pela Organização Mundial de Saúde como sendo uma doença tropical de Categoria 1 (Reemergentes e/ou fora de controle). A doença afeta aproximadamente 2 milhões de pessoas em 88 países. O Brasil é destaque no cenário mundial para ambas as formas da doença (Visceral e Tegumentar), com ocorrências severas em diversos estados. No Sudeste, o Espírito Santo ocupa uma preocupante posição de destaque, com cerca de 987 casos de leishmaniose cutânea, 32 casos de leishmaniose visceral, e gastos anuais na ordem de 5 milhões de reais (Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, 2003). As regiões Norte e Noroeste estão entre as mais afetadas, no entanto, ocorrências e casos podem ser registrados nas demais regiões do ES, o que reflete a importância do estudo.</p>			

4 – DESCRIÇÃO DO PROJETO

A leishmaniose é causada por protozoários parasitas do gênero *Leishmania* transmitidos por vetores flebotomíneos. *Leishmania braziliensis* é o principal agente causal da leishmaniose tegumentar americana, uma doença tropical grave negligenciada onde se desenvolvem lesões cutâneas destrutivas. A gravidade da doença varia desde a leishmaniose cutânea (LC) mais branda até a leishmaniose cutânea disseminada grave. A doença afeta aproximadamente 2 milhões de pessoas em 88 países, incluindo membros da Commonwealth e estima-se que haja 214.000 novos casos anualmente.

Um bom prognóstico para CL está relacionado ao predomínio de uma resposta do tipo Th1, uma vez que leva à produção de interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e ativação de macrófagos infectados pelo parasita. A análise da expressão gênica nas lesões cutâneas do CL mostrou que os genes relacionados à citotoxicidade estão superexpressos em comparação com a via de citocinas Th1, e esta representa a principal assinatura da leishmaniose cutânea causada por *L. braziliensis*. Por outro lado, a imunidade Th1 exacerbada está associada à gravidade clínica da doença no caso da leishmaniose mucosa, e o controle da resposta inflamatória está associado à resolução precoce da CL humana. Nesse contexto, a atividade citotóxica exacerbada e produção de IFN- γ , TNF- α granzima B (GZMB), bem como a diminuição da produção de IL-10 correlacionam-se positivamente com o tamanho das lesões e danos teciduais observados nos pacientes.

Células senescentes se acumulam nos tecidos, incluindo a pele, durante o envelhecimento e manifestam efeitos deletérios à medida que secretam numerosos mediadores pró-inflamatórios como parte de um fenótipo secretor associado à senescência (SASP) e adquirem grande capacidade citotóxica. Ambas as características tem sido associadas à patogênese de uma série de doenças incluindo diabetes, artrite reumatoide, mas ainda desconhecidas no contexto de doenças infecto-parasitárias, incluindo a leishmaniose. Dados recentes de nosso grupo demonstram que células senescentes citotóxicas inflamatórias se acumulam durante a LC e apresentam grande propensão para migrarem para as lesões de pacientes. Estas células também foram encontradas nos sítios lesionais, associadas a uma grande capacidade citotóxica, sugerindo sua participação na patogênese da doença.

Nesta concessão, levantamos a hipótese de que a gravidade da imunopatologia cutânea em indivíduos infectados poderia ser devido à atividade de células NK e células T CD8 senescentes lesionais, que reconhecem ligantes de receptores NK expressos por células de tecido senescente na pele, causando dano inespecífico no tecido cutâneo.



Departamento de Contratos e Convênios
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
POP DECCON 03101.1 – Verificar a instrução processual

Objetivos específicos:

- 1) Investigar se células T CD8 e NK senescentes citotóxicas se acumulam nas lesões cutâneas durante a CL
- 2) Identificar as vias de ativação, senescência e sinalização na pele lesional e não lesional dos mesmos pacientes por análise de RNAseq de biópsias de pele
- 3) Investigar o mecanismo de interação entre células CD8 + e NK com macrófagos e fibroblastos infectados por Leishmania em co-culturas tripartidas in vitro
- 4) Determinar a expressão de NKR por leucócitos e a expressão de ligante de NKR por células do estroma em pele lesional e não lesional de pacientes com CL
- 5) Determinar se as sestrinas regulam a expressão de NKR por células T CD8 e a expressão de ligante de NKR por fibroblastos e outras células do estroma da pele levando a morte não específica in vitro

5 – ATRIBUIÇÕES DAS PARTES

5.1 – ATRIBUIÇÕES DA UFES:

Listar as responsabilidades e atribuições da UFES:

- a) Investigar se células T CD8 e NK senescentes citotóxicas se acumulam nas lesões cutâneas durante a CL
- b) Identificar as vias de ativação, senescência e sinalização na pele lesional e não lesional dos mesmos pacientes por análise de RNAseq de biópsias de pele
- c) Investigar o mecanismo de interação entre células CD8 + e NK com macrófagos e fibroblastos infectados por Leishmania em co-culturas tripartidas in vitro

5.2 – ATRIBUIÇÕES DA UCL

- a) Determinar a expressão de NKR por leucócitos e a expressão de ligante de NKR por células do estroma em pele lesional e não lesional de pacientes com CL
- b) Determinar se as sestrinas regulam a expressão de NKR por células T CD8 e a expressão de ligante de NKR por fibroblastos e outras células do estroma da pele levando a morte não específica in vitro

6 – CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Meta	Etapa/Fase Especificação	Indicador Físico		Duração	
		Unidade	Quantidade	Início	Término
1. Investigar se células T CD8 e NK senescentes citotóxicas se acumulam nas lesões cutâneas durante a CL	Arrolamento dos pacientes para obtenção das biópsias e sangue Elementos característicos da meta, etapa ou fase. Descrição das ações para atingir a meta	Número de amostras	(40 pacientes e 40 controles)	01/11/2020	01/11/2022
	Experimentos de citometria de fluxo e imunofluorescência nos tecidos lesionais para análise dos receptores e ligantes de células NK e marcadores de citotoxicidade Análise dos receptores e ligantes de células NK e marcadores de citotoxicidade	Número de amostras	20 controles e 20 pacientes	01/02/2021	01/02/2022
2. Identificar as vias de ativação, senescência e sinalização na pele lesional e não lesional dos mesmos pacientes por análise de RNAseq de biópsias de pele	Sequenciamento de amostras controle e de pacientes com LC	Número de amostras	20 controles e 20 pacientes	01/02/2021	01/08/2021
	Análises da expressão dos transcritos lesionais	Número de amostras	20 controles e 20 pacientes	01/07/2021	01/07/2022



Departamento de Contratos e Convênios
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
POP DECCON 03101.1 – Verificar a instrução processual

3. Investigar o mecanismo de interação entre células CD8 + e NK com macrófagos e fibroblastos infectados por Leishmania em co-culturas tripartidas in vitro	Obtenção de fibroblastos lesionais	Número de amostras	15 controles e 15 pacientes	01/07/2021	01/02/2023
	Experimentos de infecção de fibroblastos e monócitos e co-cultura com linfócitos senescentes	Número de amostras	15 controles e 15 pacientes	01/07/2022	01/07/2023

7 – PLANO DE APLICAÇÃO

Meta	Etapa/Fase	VALOR DO REPASSE (EM R\$)	
		UFES	UCL
Meta 1	Arrolamento dos pacientes para obtenção das biopsias e sangue Elementos característicos da meta, etapa ou fase. Descrição das ações para atingir a meta)	Não se aplica	410.177,55
	Experimentos de citometria de fluxo e imunofluorescência nos tecidos lesionais para análise dos receptores e ligantes de células NK e marcadores de citotoxicidade Análise dos receptores e ligantes de células NK e marcadores de citotoxicidade	Não se aplica	-----
Meta 2	Sequenciamento de amostras controle e de pacientes com LC	Não se aplica	170.646,61
	Análises da expressão dos transcritos lesionais	Não se aplica	-----
Meta 3	Experimentos de infecção de fibroblastos e monócitos e co-cultura com linfócitos senescentes	Não se aplica	86.863,69
TOTAL			667.687,85

8 – APROVAÇÃO

Vitória (ES), Brasil, 16/08/2021

PAULO SERGIO DE PAULA VARGAS
Digitally signed by PAULO SERGIO DE PAULA VARGAS
Date: 2021.09.15 16:42:54 -03'00'

PAULO SERGIO VARGAS
REITOR da UFES

Skye Van De Vorst
REPRESENTANTE DA UCL

DocuSigned by:

 Skye Van De Vorst
 D75DBA815CB348B...

Arne Akbar
Cordenador do Projeto/ UCL

Daniel C. O. Gomes
 Coordenador projeto UFES



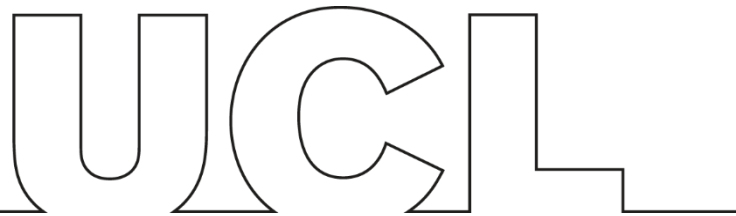
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por DANIEL CLAUDIO DE OLIVEIRA GOMES - SIAPE 1788160 Departamento de Patologia - DPA/CCS Em 20/09/2021 às 13:44

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/270107?tipoArquivo=O>



ACADEMIC COLLABORATION AGREEMENT (LONG FORM)

THIS AGREEMENT dated 5 October 2021 is made **BETWEEN**:

- (1) **UNIVERSITY COLLEGE LONDON** whose administrative offices are at Gower Street, London, WC1E 6BT (hereinafter “Lead University”);
- (2) **FEDERAL UNIVERSITY OF ESPIRITO SANTO** whose administrative offices are at Av. Fernando Ferrari, nº 514, Campus Universitário, Goiabeiras, Vitória / ES, Brazil - CEP 29075-910 (hereinafter “Collaborating University”)
- (3) **ESPÍRITO-SANTENSE OF TECHNOLOGY FOUNDATION**, Support Foundation of Federal University of Espírito Santo, a non-profit legal UFES entity, whose administrative offices are at Av. Fernando Ferrari, nº 514, Campus Universitário, Goiabeiras, Vitória / ES, Brazil - CEP 29075-910,(hereinafter referred to as FEST)

each a “Party” and collectively “the Parties”

WHEREAS

- A. The Lead University was the lead applicant in a proposal to Medical Research Council, for a research project called “Senescent CD8+ T and NK cells contribute to immunopathology during cutaneous leishmaniasis” (“the Project”) as set out in Schedule 1; and
- B. The Collaborating University(s) was a co-applicant to the Funding Body in the proposal submitted to the Funding Body for the Project; and
- C. The Funding Body has awarded a contract to the Lead University to carry out the Project and this is set out in Schedule 2 (“the Contract”); and
- D. The Lead University wishes the Collaborating University(s) to carry out a portion of the project as envisaged in the proposal to the Funding Body.
- E. FEST (the foundation of administrative support for the Collaborating University) will carry out the administrative-financial management of the project resources

In the event of any conflict between the terms of this Collaboration Agreement and the terms of the Contract, then the terms of the Contract will prevail.

This Collaboration Agreement sets out the terms under which the Parties shall perform the Allocated Work:

1. DEFINITIONS

1.1 The following expressions shall have the following meanings in this Collaboration Agreement including its recitals, unless the context requires otherwise:

‘Allocated Work’	shall mean the research allocated to each Collaborating University, as defined in the Project at Schedule 1
‘Arising Intellectual Property’	shall mean any Intellectual Property which is generated or first reduced to practice by any Party or Parties directly as a result of the work undertaken in accordance with this Collaboration Agreement
‘Background Intellectual Property’	shall mean any Intellectual Property excluding Arising Intellectual Property owned or controlled by any Party prior to commencement of or independently from the Project, and which the owning Party contributes or uses in the course of performing the Project
‘Biological Materials’	shall mean any material provided by one Party to another for use within the Project that is biological or of biological origin.
‘Co-investigator(s)’	shall be Professor Daniel Gomes at the Collaborating University(s)
‘Confidential Information’	shall mean any information provided by one party, including Background Intellectual Property, disclosed by one Party to the others for use in the Project and identified as confidential before or at the time of disclosure and any Arising Intellectual Property in which that Party owns the Intellectual Property.
‘Data Protection Legislation’	shall mean (a) any law, statute, declaration, decree, directive, legislative enactment, order, ordinance, regulation, rule or other binding restriction (as amended, consolidated or re-enacted from time to time) which relates to the protection of individuals with regards to the processing of personal data to which a Party is subject, including (a) Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and repealing Directive 95/46/EC

(General Data Protection Regulation) OJ L 119/1, 4.5.2016 (the “**GDPR**”), (b) the the GDPR as transposed into United Kingdom national law by operation of section 3 of the European Union (Withdrawal) Act 2018 and as amended by the Data Protection, Privacy and Electronic Communications (Amendments etc.) (EU Exit) Regulations 2019 and all legislation enacted in the UK in respect of the protection of personal data; and (c) any code of practice or guidance published by the Information Commissioner’s Office (or equivalent regulatory body) from time to time;

- ‘Funding Body’ shall mean Medical Research Council
- ‘Human Materials’ shall mean any Biological Materials, other than human gametes or embryos, which consist of, or include, human cells and which are considered “Relevant Material” for the purposes of the Human Tissue Act 2004, together with related data.
- ‘Intellectual Property’ shall mean intellectual property of any description including but not limited to all inventions, designs, information, specifications, formulae, improvements, discoveries, know-how, data, processes, methods, techniques and the intellectual property rights therein, including but not limited to, patents, copyrights, database rights, design rights (registered and unregistered), trade marks, trade names and service marks, applications for any of the above.
- ‘Principal Investigator’ shall be Professor Arne Akbar at the Lead University, or his/her successor as agreed by the Funding Body
- ‘Project Period’ shall be from 1 October 2020 to 30 September 2023.

In this Collaboration Agreement, references to Clauses and Schedules refer to clauses and schedules of this Collaboration Agreement; and the singular form of any word includes the plural, and vice versa, as required by the context.

THE PARTIES HEREBY AGREE

2. THE PROJECT

- 2.1 The Parties will each use their reasonable endeavours to collaborate on the Project as described in Schedule 1 of this Collaboration Agreement including any modifications, deletions or expansions approved in writing by all Parties. The Parties to this Collaboration Agreement shall be bound *mutatis mutandis* by the terms and conditions of the Contract, which form part of this Collaboration Agreement; except that provisions of the Contract that are particular to the Lead University and/or other parties to the Contract shall apply only to those parties. For the avoidance of doubt, in the event of any conflict between the terms of this Collaboration Agreement and the terms of the Contract, the Contract shall take precedence.
- 2.2 The Project shall be performed by or under the direction and supervision of the Principal Investigator and Co-investigator(s) as listed in the original proposal to the Funding Body.
- 2.3 In respect of the Allocated Work, each Party will use its reasonable endeavours to provide adequate facilities; to obtain any requisite materials, equipment and personnel; and to carry out the work diligently within the scope allowed by its funding, which FEST is responsible for ensuring the use of resources of Collaborating University within the terms of the contract.
- 2.4 Although each Party will use its reasonable endeavours to perform the Project, no Party undertakes that work carried out under or pursuant to this Collaboration Agreement will lead to any particular result, nor is the success of such work guaranteed. For the avoidance of doubt, nothing in this clause purports to permit any Party to reverse engineer or otherwise analyse any of the materials provided to it under this Collaboration Agreement except in accordance with the provisions of this Collaboration Agreement and to the extent applicable by law.
- 2.5 Where an employee of the Lead or Collaborating University(s) is going to be based at another University's premises for the purposes of undertaking all or some of the Project, the Parties shall liaise to put in place the necessary documentation as follows:
- (a) if employee is intended to return to their own University following the completion of their work on the Project to fulfil an identified role within their own University, to provide for the secondment of the employee to the host University; or
- (b) for the transfer of the employee's employment to that University on terms to be agreed in writing by the relevant Parties.

3. PAYMENT

- 3.1 The Funding Body has undertaken to provide funding for the Project and the Lead University shall act as recipient of the funding for the Parties. The sole financial obligation of the Lead University under this Agreement shall be to forward the payments allocated to the other Parties, in accordance with Schedule 3 of this Collaboration Agreement.
- 3.2 The funds allocated to the Collaborating University in connection with its performance of the Allocated Work will be transferred to a specific bank account linked to the Project that will be managed by FEST. It is the responsibility of FEST to render accounts to both Lead University and Collaborating University periodically (or whenever it is being required and at the end of the project. The operating costs of FEST for project management will be 10% of the allocated resources, as approved by the Collaborating University. For the avoidance of doubt, such operating costs have been included in, and will be taken from, the funds allocated to the Collaborating University as set out in Schedule 3 of this Collaboration Agreement, and the Lead University shall have no obligation to make any additional payments to the Collaborating University or FEST in connection with such operating costs.
- 3.3 FEST agrees to transfer the funds that it receives from the Lead University under this clause 3 to the Collaborating University within 30 days of receipt of the same from the Lead University. As evidence that payment has been received by the Collaborating University, FEST will ensure that upon each delivery a signed receipt is obtained from the Collaborating University to acknowledge receipt of the funds, such receipt (or such other evidence of delivery as the Lead University may require) to be provided to the Lead University by FEST within 5 days of delivery of the relevant payment.
- 3.4 The Collaborating University and FEST must ensure proper financial management of the funding and ensure that formal audit standards and procedures exist for maintaining appropriate anti-fraud and corruption controls. The Lead University reserves the right to have reasonable access to inspect the records and financial procedures associated with the funding or to appoint any other body or individual for the purpose of that inspection. This includes expenditure by third parties. The Lead University shall be entitled to request and/or have access to any financial records and reports that are deemed appropriate to demonstrate the regularity and propriety of expenditure.
- 3.5 The Lead University accepts no liability, financial or otherwise, for expenditure or any non-payment of the funds to the Collaborating University by FEST.
- 3.6 Each of the Collaborating University and FEST (a) are responsible for ensuring that all expenditure it incurs on the Project is incurred validly and in accordance with the Contract, and (b) will disclose all information necessary to enable to the Lead University to fulfil the associated requirements under the Contract. Any expenditure of the Collaborating University in excess of the amount awarded to it as set out in Schedule 3 shall be the responsibility of the Collaborating

University. The Lead University shall have no obligations to reimburse the Collaborating University in respect of such expenditure.

- 3.7 In the event that the Funding Body requires the reimbursement by the Lead University of any sums paid under this Collaboration Agreement, then to the extent that such requirement arises from the acts or omissions of the Collaborating University and/or FEST, both Collaborating University and FEST hereby agree to reimburse the Lead University the sum received by the Collaborating University together with any interest charged thereon.

4. PUBLICATION AND CONFIDENTIALITY PROCEDURES

- 4.1 Subject to Clauses 4.4 and 4.5, each Party will use all reasonable endeavours to keep confidential and not to disclose or publish in any way other than to those of its employees, students, directors, officers, advisors or representatives who have a need to know such information for the purpose of the Project any Confidential Information nor use for any purpose except as expressly permitted by this Collaboration Agreement or with the consent of the Party owning or controlling such Confidential Information, any of another Party's Confidential Information.

- 4.2 No Party shall incur any obligation under clause 4.1 with respect to information which:

4.2.1 is known to the receiving Party before the start of the Project Period, and not impressed already with any obligation of confidentiality to the disclosing Party; or

4.2.2 is or becomes publicly known without the fault of the receiving Party; or

4.2.3 is obtained by the receiving Party from a third party in circumstances where the receiving Party has no reason to believe that there has been a breach of an obligation of confidentiality owed to the disclosing Party; or

4.2.4 is independently developed by the receiving Party; or

4.2.5 is approved for release in writing by an authorised representative of the disclosing Party; or

4.2.6 the receiving Party is specifically required to disclose in order to fulfil an order of any Court of competent jurisdiction or any regulatory authority, or which is required to be disclosed pursuant to a request under the Freedom of Information Act 2000 ("**FOIA**") or the Environmental Information Regulations 2004 ("**EIR**"), none of the exemptions in those Acts applies to the Confidential Information.

- 4.3 If any Party receives a request under the FOIA or EIR to disclose any Confidential Information, it will notify and consult with the other Parties. The other Parties will respond within five working (5) days after receiving notice if the notice

requests assistance in determining whether or not an exemption in those Acts applies.

Publications:

4.4 The Project will form part of the actual carrying out of a primary charitable purpose of the Parties; that is, the advancement of education through teaching and research. There must therefore be some element of public benefit arising from the Project, and this is secured through the following sub-clauses.

4.4.1 This Collaboration Agreement shall not prevent or hinder registered students of any Party from submitting for degrees of that Party theses based on results obtained during the course of work undertaken as part of the Project; or from following that Party's procedures for examinations and for admission to postgraduate degree status.

4.4.2 In accordance with normal academic practice, all employees, students, agents or appointees of the Parties (including those who work on the Project) shall be permitted:-

4.4.2.1 following the procedures laid down in Clause 4.5, to publish results, jointly where applicable, obtained during the course of work undertaken as part of the Project; and

4.4.2.2 in pursuance of the Parties' academic functions, to discuss work undertaken as part of the Project in internal seminars and to give instruction within their organisation on questions related to such work.

4.5 Each Party will use all reasonable endeavours to submit material intended for publication to the other Parties in writing not less than thirty (30) days in advance of the submission for publication. The publishing Party may be required to delay submission for publication if in any other Party's opinion such delay is necessary in order for that other Party to seek patent or similar protection for material in respect of which it is entitled to seek protection, or to modify the publication in order to protect Confidential Information. A delay imposed on submission for publication as a result of a requirement made by the other Party shall not last longer than is absolutely necessary to seek the required protection; and therefore shall not exceed three (3) months from the date of receipt of the material by such Party, although the publishing Party will not unreasonably refuse a request from the other Party for additional delay in the event that property rights would otherwise be lost. Notification of the requirement for delay in submission for publication must be received by the publishing Party within thirty (30) days after the receipt of the material by the other Party, failing which the publishing Party shall be free to assume that the other Party has no objection to the proposed publication.

4.6 The provisions of Clause 4.1 and 4.2 shall survive for a period of five (5) years from the date of termination of this Collaboration Agreement. The provisions of

Clause 4.5 shall survive for a period of one year from the date of termination of this Collaboration Agreement.

5. INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS

- 5.1 For the avoidance of doubt all Background Intellectual Property used in connection with the Project shall remain the property of the Party introducing the same. No Party will make any representation or do any act which may be taken to indicate that it has any right, title or interest in or to the ownership or use of any of the Background Intellectual Property of the other parties except under the terms of this Collaboration Agreement. Each Party acknowledges and confirms that nothing contained in this Collaboration Agreement shall give it any right, title or interest in or to the Background Intellectual Property of the other Parties save as granted by this Collaboration Agreement. The Parties agree that any improvements or modifications to a Party's Background Intellectual Property arising from the Project which are not severable from that Background Intellectual Property will be deemed to form part of that Party's Background Intellectual Property.
- 5.2 Each Party grants the others a royalty-free, non-exclusive licence for the duration of the Project to use its Background Intellectual Property for the sole purpose of carrying out the Project. No Party may grant any sub-licence over or in respect of the other's Background Intellectual Property.
- 5.3 Each Party shall own the Arising Intellectual Property generated by its employees, students and/or agents under the Project and shall ensure that it secures ownership of such Arising Intellectual Property from its employees, students and agents. Subject to the terms of the Contract, the Party owning any Arising Intellectual Property shall be entitled to use and exploit such Arising Intellectual Property as that Party sees fit, and subject always to Clauses 5.5 and 5.6
- 5.4 Each Party shall promptly disclose to the other(s) all Arising Intellectual Property generated by it and each Party shall co-operate, where required, in relation to the preparation and prosecution of patent applications and any other applications relating to Arising Intellectual Property.
- 5.5 Where any Arising Intellectual Property is created or generated by two or more Parties jointly and it is impossible to segregate each Party's intellectual contribution to the creation of the Arising Intellectual Property, the Arising Intellectual Property will be jointly owned by those Parties in equal shares. The owners may take such steps as they may decide from time to time, to register and maintain any protection for that Arising Intellectual Property, including filing and prosecuting patent applications for any Arising Intellectual Property, and taking any action in respect of any alleged or actual infringement of that Arising Intellectual Property. If one or more of the owners does not wish to take any such step or action, the other owner(s) may do so at their expense, and the owner not wishing to take such steps or action will provide, at the expense of the owner making the request, any assistance that is reasonably requested of it.

- 5.6 Any joint owner of any of the Arising Intellectual Property may commercially exploit the Arising Intellectual Property upon consultation and agreement with the other Party/Parties. In such circumstances, the Party which is commercially exploiting the Arising Intellectual Property will pay the other Party/Parties a fair and reasonable royalty rate/revenue on the value of any products or processes commercially exploited by it which incorporate any Arising Intellectual Property taking into consideration the respective financial and technical contributions of the Parties to the development of the Arising Intellectual Property, the expenses incurred in securing intellectual property protection thereof and the costs of its commercial exploitation and the proportionate value of the Arising Intellectual Property in any such product or process.
- 5.7 Each Party is hereby granted an irrevocable, non-transferable, royalty-free right to use all Arising Intellectual Property generated in the course of the Project for academic and research purposes, including research involving projects funded by third parties provided that those parties gain or claim no rights to such Arising Intellectual Property.
- 5.8 If any Party (the “Exercising Party”) requires the use of Background Intellectual Property of any other (the “Other Party”) in order to exercise its rights in Arising Intellectual Property (whether solely or jointly owned) then, provided the Other Party is free to license the Background Intellectual Property in question, the Other Party will not unreasonably refuse to grant or delay granting a licence to the Exercising Party so that the Exercising Party may use such Background Intellectual Property for the purpose of exercising its rights in Arising Intellectual Property.

6. ASSIGNMENT

No Party will assign this Collaboration Agreement without the prior written consent of the other Parties, such consent not to be unreasonably withheld, denied or delayed.

7. TERMINATION

- 7.1 A Party (the ‘Terminating Party’) may terminate its involvement in this Collaboration Agreement by giving sixty (60) days prior written notice to the Lead University of its intention to terminate if another Party (the ‘Party in Breach’) commits a material breach of the terms of this Collaboration Agreement, or is persistently in breach of this Collaboration Agreement in such a manner that the Terminating Party is hindered in its ability to carry out its obligations in the Project. The notice shall include a detailed statement describing the breach. If the breach is capable of being remedied and is remedied within the sixty (60) day notice period, then the termination shall not take effect. If the breach is of a nature such that it can be fully remedied but not within the sixty (60) day notice period, then termination shall also not be effective if the Party involved begins to remedy the breach within that period, and then continues diligently to remedy

the breach until it is remedied fully. If the breach is incapable of remedy, or a persistent breach, then the termination shall take effect at the end of the sixty (60) day notice period in any event.

- 7.2 A Party may terminate its involvement in this Collaboration Agreement immediately by giving written notice to the other Party where the other Party enters into bankruptcy or liquidation or any other insolvency event.
- 7.3 The Lead University may terminate its involvement in this Collaboration Agreement for any reason by giving ninety (90) days' prior written notice.
- 7.4 The Lead University may terminate this Collaboration Agreement upon written notice in the event that the Contract is terminated.
- 7.5 All rights acquired by the Terminating Party to Background Intellectual Property and Arising Intellectual Property of the other Parties shall cease immediately other than in respect of the Terminating Party's interest in any jointly owned Intellectual Property.
- 7.6 Each Party agrees to notify the other Party(s) promptly if at any time their key academic is unable or unwilling to continue the direction and supervision of the Allocated Work. Within sixty (60) days after such incapacity or expression of unwillingness that Party shall nominate a successor to replace their key academic. The other Party will not decline unreasonably to accept the nominated successor. However, if the successor is not acceptable on reasonable and substantial grounds this Collaboration Agreement may be terminated by giving sixty (60) days' written notice to the other Party(s).
- 7.7 In the event that it is agreed by all Parties that there are no longer valid reasons for continuing with the Project, the Parties may decide by unanimous vote to terminate this Collaboration Agreement. In the event of such termination, each Party shall be reimbursed for all costs and non-cancellable commitments properly charged in accordance with this Collaboration Agreement and incurred or committed up to the date of termination, providing that such funds have been or are able to be recovered by the Funding Body. For the avoidance of doubt, no Party shall be required to contribute to any losses suffered by the other Party in circumstances where costs have not been recovered from the Funding Body.
- 7.8 The expiration of the Project Period, or the termination of this Collaboration Agreement under Clauses 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.6 or 7.7, shall cause the termination with effect from the date of expiry or termination of the obligations imposed on the Parties under Clause 2.

8. LIMITATION OF LIABILITY

- 8.1 No Party makes any representation or warranty that advice or information given by any of its employees, students, agents or appointees who work on the Project, or the content or use of any materials, works or information provided in connection with the Project, will not constitute or result in infringement of third-party rights.
- 8.2 No Party accepts any responsibility for any use which may be made of any work carried out under or pursuant to this Collaboration Agreement, or of the results of the Project, nor for any reliance which may be placed on such work or results, nor for advice or information given in connection with them.
- 8.3 The Parties undertake to make no claim in connection with this Collaboration Agreement or its subject matter against any employees, students, agents or appointees of the other Parties (apart from claims based on fraud or wilful misconduct). This undertaking is intended to give protection to individual researchers: it does not prejudice any right which a Party might have to claim against any other Party.
- 8.4 The liability of any Party for any breach of this Collaboration Agreement, or arising in any other way out of the subject-matter of this Collaboration Agreement, will not extend to loss of business or profit, or to any indirect or consequential damages or losses.
- 8.5 In any event, the maximum liability of any Party under or otherwise in connection with this Collaboration Agreement or its subject matter shall not exceed the monies received by that Party under this Collaboration Agreement as detailed in Schedule 3.
- 8.6 Nothing in this Collaboration Agreement limits or excludes either Party's liability for:
- 8.6.1 death or personal injury resulting from negligence; or
 - 8.6.2 any fraud or for any sort of other liability which, by law, cannot be limited or excluded.
- 8.7 If any sub-clause of this Clause 9 is held to be invalid or unenforceable under any applicable statute or rule of law then it shall be deemed to be omitted, and if as a result any Party becomes liable for loss or damage which would otherwise have been excluded then such liability shall be subject to the remaining sub-clauses of this Clause 9.

9. NOTICES

The Lead University's representative for the purpose of receiving reports and other notices shall until further notice be:

Head of Research Contracts
Research Services
Gower Street
London, WC1E 6BT
Tel: +44 (0)207 679 2000 (Switchboard)

The Collaborating University's representative for the purpose of receiving reports and other notices shall until further notice be:

Prof. Daniel de Oliveira Gomes
Núcleo de Doenças Infecciosas / Núcleo de Biotecnologia – CCS - UFES
Av. Marechal Campos, 1468 - Maruípe, Vitória – ES. Brasil.
CEP 29047-105
Tel: 55 (027) 33357210 Fax 55 (027) 33357207
E-mail: dgomes@ndi.ufes.br

The legal representative of FEST for the purpose of receiving reports and other notifications shall, until further notice, be:

Armando Biondo Filho
Superintendent of FEST
Av. Fernando Ferrari, 845, Campus Universitário, Goiabeiras, Vitória/ES – Brasil.
CEP 29075-010
Tel: 55 (027) 3345-7555
E-mail: armando.biondo@fest.org.br

10. FORCE MAJEURE

- 10.1 A Party shall not be liable for failure to perform its obligations under this Collaboration Agreement, nor be liable to any claim for compensation or damage, nor be deemed to be in breach of this Collaboration Agreement, if such failure arises from an occurrence or circumstances beyond the reasonable control of that Party (excluding an obligation to make payment).
- 10.2 If a Party affected by such an occurrence causes a delay of three (3) months or more, and if such delay may reasonably be anticipated to continue, then the Parties shall, in consultation with the Funding Body, discuss whether continuation of the Project is viable, or whether the Project and this Collaboration Agreement should be terminated.

11. MATERIAL TRANSFER

- 11.1 The Collaborating University has agreed to provide and transfer Human Materials to the Lead University.

11.2 The Collaborating University shall use a courier with suitable skill and experience to safely transport the Human Materials to the Lead University in accordance with all applicable laws. The Collaborating University will bear the cost of carriage and any necessary insurance. The Collaborating University makes no charge for the Human Materials. Risk in and responsibility for the Human Materials shall pass to the Lead University once it is received from the courier at the Lead University's laboratory. If so requested by the Collaborating University, the Lead University shall provide it with written confirmation of the safe receipt of the Human Materials promptly after their delivery to the Lead University's laboratory.

11.3 The Human Materials will, from the date of receipt by the Lead University, be used solely for the designated Project and always in accordance with the applicable environmental, health and safety laws and all laws (including Human Tissue Act 2004), rules, regulations, codes of practice, research governance or ethical guidelines, or other requirements that may apply to the use of the Human Materials by the Lead University.

11.4 The Human Material will not be transferred or made available to any individual other than those under the supervision and control of the Lead University.

11.5 The Lead University shall use the Human Materials in accordance with good laboratory practice standards, all due skill and care and, if applicable, with dignity, sensitivity and respect.

11.6 The Collaborating University warrants that, where required, the Human Materials have been obtained from humans with the appropriate consent as required by the Human Tissue Act 2004 and with ethical approval. The Collaborating University shall be liable for any claims arising due to breach of this warranty. The Collaborating University further warrants that it has not provided any information (and does not intend to provide any information) which has led or may lead to the Lead University being able to identify the person from whom the relevant Human Materials came.

11.7 The Collaborating University hereby grants to the Lead University a non-exclusive research licence to use the Human Materials for the purpose of the Project.

11.8 The Lead University shall store the Human Materials in accordance with all applicable laws and not attempt to identify or contact the donor of the Human Materials or to compromise or otherwise infringe the confidentiality of information on the donors and their right to privacy. The Collaborating University undertakes not to provide at any time any donor personal data to the Lead University pursuant to this Collaboration Agreement.

11.9 Except to the extent prohibited by law and subject to clause 8.5 of this Collaboration Agreement, the Lead University shall be responsible for damages which may arise from its receipt, use, storage or disposal of the Human Materials. The Collaborating University will not be liable to the Lead University for any loss, claim or demand made by the Lead University or made against the Lead University by any other party, due to or arising from its use, storage or disposal of the Human Materials by the Lead University, except to the extent the law otherwise requires or where the

Collaborating University is in breach of its obligations under this Collaboration Agreement.

11.10 With regard to clinical samples, the Lead University shall immediately discontinue all use of any such sample in the event that ethical approval is withdrawn. Should an individual donor or their next of kin rescind their consent, the Collaborating University will require, and the Lead University agrees, to discontinue using the appropriately identified sample and destroy it in accordance with the Collaborating University's instructions.

11.11 Upon completion of the Project or termination or expiry of this Collaboration Agreement, the Lead University shall immediately discontinue all use of the Human Materials and shall destroy all unused Human Materials in accordance with applicable laws (including, without limitation, the Human Tissue Act 2004) and provide written confirmation that this has been completed.

12. DATA PROTECTION

12.1 No Party will at any time provide any personal data (as defined in the Data Protection Legislation) to another Party pursuant to the Project and/or this Collaboration Agreement. However, in the event that any personal data is collected by or shared by or between the Parties in connection with the Project and/or under this Collaboration Agreement, each Party shall comply with all obligations imposed on it under the Data Protection Legislation. The Parties shall at all times ensure that such personal data shall be treated as confidential at all times during the handling and use and that the personal data shall be stored securely at all times and with all technical and organisational security measures that would be necessary for compliance with Data Protection Legislation. Notwithstanding the foregoing, where any personal data is shared by or between the Parties in connection with the Project and/or under this Collaboration Agreement, the relevant Parties shall enter into a separate data sharing agreement to ensure compliance with the Data Protection Legislation.

13. GENERAL

13.1 Clause headings are inserted in this Collaboration Agreement for convenience only, and they shall not be taken into account in the interpretation of this Collaboration Agreement.

13.2 Nothing in this Collaboration Agreement shall create, imply or evidence any partnership or joint venture between the Parties or the relationship between them of principal and agent.

13.3 Each Party shall ensure that it has well defined arrangements for investigating and resolving allegations of research misconduct. Where an allegation of research misconduct arises in respect of an individual Party's participation in the Project and leads to a subsequent formal investigation, the relevant Party shall inform Lead University and the Funding Body of the investigation and its outcome. Where an allegation of research misconduct arises in respect of

several Parties' participation in the Project, the relevant Parties will work together to determine how the allegation will be investigated and reported.

- 13.4 No failure or delay by a Party to exercise any right or remedy provided under this Collaboration Agreement or by law shall constitute a waiver or that or any other right or remedy, nor shall it preclude or restrict the further exercise of that or any other right or remedy. No single or partial waiver of any right or remedy provided under this Collaboration Agreement shall preclude or restrict the further exercise of that or any other right or remedy.
- 13.5 The Parties shall procure that in carrying out the Project, they will comply with all applicable laws, regulations and statutes, including those relating to modern slavery and anti-bribery. Non-compliance with this clause by one Party shall not be sufficient justification for non-compliance with the rest of the Collaboration Agreement by the other Party(s).
- 13.6 No Party shall use the name or any trademark or logo of any other Party or the name of any of its staff or students in any press release or product advertising, or for any other commercial purpose, without the prior written consent of the Party(s).
- 13.7 Except as otherwise expressly provided for herein, the Parties confirm that nothing in this Collaboration Agreement shall confer or purport to confer on any third party any benefit or any right to enforce any term of this Collaboration Agreement for the purposes of the Contracts (Rights of Third Parties) Act 1999.
- 13.8 This Collaboration Agreement and its Schedules (which are incorporated into and made a part of this Collaboration Agreement) constitute the entire agreement between the Parties for the Project and no statements or representations made by any Party have been relied upon by the other in entering into this Collaboration Agreement. Any variation shall be in writing and signed by authorised signatories for each Party.
- 13.9 This Collaboration Agreement shall be governed by English Law and the English Courts shall have exclusive jurisdiction to deal with any dispute which may arise out of or in connection with this Collaboration Agreement.
- 13.10 If any dispute arises out of this Collaboration Agreement the Parties will first attempt to resolve the matter informally through designated senior representatives of each Party to the dispute, who are not otherwise involved with the Project. If the Parties are not able to resolve the dispute informally within a reasonable time not exceeding two (2) months from the date the informal process is requested by notice in writing they will attempt to settle it by mediation in accordance with the Centre for Effective Dispute Resolution (CEDR) Model Mediation Procedure.
- 13.11 If any one or more clauses or sub-clauses of this Collaboration Agreement would result in this Collaboration Agreement being prohibited pursuant to any applicable competition law then it or they shall be deemed to be omitted. The

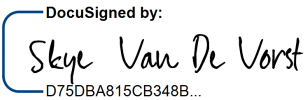
Parties shall uphold the remainder of this Collaboration Agreement, and shall negotiate an amendment which, as far as legally feasible, maintains the economic balance between the Parties.

13.12 This Collaboration Agreement may be executed in any number of counterparts, each of which when executed (and delivered) will constitute an original of this Collaboration Agreement, but all counterparts will together constitute the same agreement. No counterpart will be effective until each party has executed at least one counterpart. A signed copy of this Collaboration Agreement delivered by e-mailed portable document format file or other means of electronic transmission shall be deemed to have the same legal effect as delivery of an original signed copy of this Collaboration Agreement.

EXECUTED as an agreement:

SIGNED for and on behalf of UNIVERSITY COLLEGE LONDON

Name: Skye Van De Vorst
Position: Head of Research Contracts - SLMS

Signature:  D75DBA815CB348B...

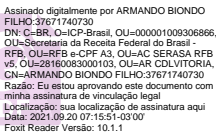
SIGNED for and on behalf of FEDERAL UNIVERSITY OF ESPIRITO SANTO

Name: Paulo Sérgio de Paula Vargas
Position: Rector

Signature: **PAULO SERGIO DE PAULA VARGAS** Digitally signed by PAULO SERGIO DE PAULA VARGAS
Date: 2021.09.15 17:30:16 -03'00'

SIGNED for and on behalf of ESPÍRITO-SANTENSE of TECHNOLOGY FOUNDATION

Name: Armando Biondo Filho
Position: Superintendent

Signature: **ARMANDO BIONDO FILHO: 37671740730** 

Schedules:

- Schedule 1: The Project (including Allocated Work)
- Schedule 2: The Contract (award letter)
- Schedule 3: Breakdown of costs to Collaborating University

Schedule 1: The Project

Parasites belonging to the genus *Leishmania* are among the most diverse of human pathogens, both in terms of geographical distribution and in the variety of clinical syndromes caused by them. Currently, 12 million people are infected worldwide in 88 tropical/subtropical countries, 2 million new infections are reported annually, and 350 million people are under infection risk. In the past decade, the number of cases in endemic areas has increased sharply. In addition, leishmaniasis is spreading to several non-endemic areas of the world due to coinfections with HIV. Control measures currently available are case detection and treatment with drugs, which are expensive, not always available and cannot be self-administered. The problem is further aggravated by the surge of drug resistance parasites necessitating the development of an anti-*Leishmania* vaccine or other immunological therapies urgent. Research has demonstrated the importance of the immunity in controlling both cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis, however the severe skin lesions that develop at the infected site is largely due to non-specific tissue damage but the reasons for this are unclear. The majority of this work has been performed on blood samples taken from patients and not from the site of infection at the skin. In this context, a unique feature of the current proposal is that we will be investigating the blood as well as the skin from patients, taken from both lesional and non-lesional sites. The main hypothesis of this grant application is that the severity of cutaneous immunopathology in infected individuals is due to non-specific damage mediated by both two types of immune cell namely the natural killer (NK) cells and a type of T cell that represent the "Dad's Army" of the immune system. Both these cell types are probably not triggered by the parasite in the skin lesions, instead they recognize decoy molecules in non-infected skin cells that cause them to be destroyed. This results in the large skin lesions that contain few parasites but huge numbers of dangerous white cells. In this study we will investigate the nature of the white cells in the skin lesions of patients. We will identify the decoy receptors that promote the non-specific tissue damage. We will also look at the wide array of genes that are activated in the skin to identify clue of how the interactions between the immune system and the skin are organized. We will also identify genes that will give us clues as to what other processes may be occurring that do not allow the lesions to resolve. In other parts of the study we will mimic the interaction of cell that are in the skin by growing them in a test tube to probe their interactions and find a way to block them. Finally, we will investigate the involvement of a set off molecules known as sestrins, that we previously showed were involved in setting up the decoy mechanisms that may lead to skin lesion formation in patients with cutaneous leishmaniasis.

The aims of this study are as follows:

- 1) To investigate if senescent CD8+ T cells highly differentiated NK cells that are both extremely cytotoxic accumulate in the skin lesions during CL (**samples collected in Brazil by the Gomes lab, cells isolated by Ms. Carla Baroni, then transferred to UCL for further study.**)
- 2) To determine NKR expression by leukocytes and NKR ligand expression by stromal cells in lesional and non-lesional skin of CL patients compared the skin from healthy controls (**To be performed at UCL by Luciana Covre and Hugh Trahair, using samples obtained and sent from the Gomes lab**).
- 3) To identify activation, senescence and signalling pathways in lesional and non-lesional skin from the same patients by RNAseq analysis of skin biopsies (**Performed by Luciana Covre at UCL and data analysis by the Bioinformatician to be employed at UCL**).
- 4) To investigate the mechanism of interaction between CD8+ and NK cells with *Leishmania* infected macrophages and fibroblasts in tripartite co-cultures in vitro (**To be performed by Carla Baroni and Luciana Covre in Brazil**)
- 5) To determine if sestrins regulate NKR expression by CD8+ T cells and NKR ligand expression by fibroblasts and other skin stromal cells leading to non-specific killing in vitro (**Performed by Luciana Covre and Hugh Trahair at UCL with support from Carla Baroni from Brazil who will visit UCL for these experiments**)

Schedule 2: The Contract (Award Letter)

SCHEDULE 3**BREAKDOWN OF COSTS TO COLLABORATOR and FEST**

**Collaborating University: FEDERAL UNIVERSITY OF ESPIRITO SANTO
SUPPORT FOUNDATION: ESPÍRITO-SANTENSE OF TECHNOLOGY
FOUNDATION**

'Senescent CD8+ T and NK cells contribute to immunopathology during cutaneous leishmaniasis'

Summary Totals	Indexed fEC Total	Funding Body Contribution
Directly Incurred Costs:		
Salaries		
Consumables		
Travel & Subsistence		
Equipment		
TOTAL DI COSTS		
Directly Allocated Costs:		
Investigators		
Estates		
Other Directly Allocated		
TOTAL DA COSTS		
Indirect Costs		
Exception - Staff	£17,988.00	£17,988.00
Exception – Travel & Subsistence	£23,495.00	£23,495.00
Exception – Other Costs	£56,477.00	£56,477.00
Total	£97,960.00	£97,960.00

FEST shall invoice the Lead University quarterly in arrears on the basis of actual expenditure against the budget headings listed in this Schedule 3 and the Lead University shall pay FEST within 30 days of receipt of said invoices, subject always to receipt of funds from the Funding Body. The final invoice should be sent to the Lead University within two (2) months of the end of the Project to allow preparation of the final cost statement by the Lead University.

The statements should be sent to:

Donna Grant
Research Services
UCL Finance and Business Affairs
University College London
Gower Street
London
WC1E 6BT
Tel: +44 (0)20 3108 8714
Email: fin-post-awrd-admin@ucl.ac.uk

quoting reference 559333.

APPEN 2 –WORK PLAN (English version)

1– UFES REGISTRATION DATA

Institution Name UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO			Corpotate register number 32.479.123/0001-43	
Adress AV. FERNANDO FERRARI , 514 – CAMPUS UNIVERSITÁRIO - GOIABEIRAS				
City VITÓRIA	State Espirito Santo	Zip Code 29060-900	Phone (27)3335-2222	e-mail reitoria@npd.ufes.br
Institutional Responsible for Signing the Agreement Paulo Sergio Vargas Skye Van De Vorst CPF: 526.372.397-00 Skye Van De Vorst				
			Position: DEAN	
Project PI (Brazil) Daniel Claudio de Oliveira Gomes				
Position Full professor			Department Pathology	
Institutional ID: 017881609			e-mail: dgomes@ndi.ufes.br	
Phone 027 3335-7210			Mobile: 027 99938-6060	

2– UCL REGISTRATION DATA

Institution University College London			Corpotate register number Do not apply	
Adress Gower Street London WC1E 6BT				
City/ State London	Zip code WC1E 6BT	Phone +44 (0) 20 7679 2000	e-mail	
Institutional Responsible for Signing the Agreement Skye Van De Vorst				
ID: do not apply			Position Head of Research Contracts (SLMS)	
Project PI (UK) Arne Akbar				
Position Professor			Department: Medicine	
Institutional ID			e-mail a.akbar@ucl.ac.uk.br	
Phone +44 20 3108 2172			Mobile +44 7768006169	

3 – PROJECT DETAILS

3.1 – TITLE		3.2 – Execution period	
Senescent CD8⁺ T and NK cells contribute to immunopathogenesis of cutaneous leishmaniasis		Start date 01/11/2020	End date 01/11/2023
3.3 – MAIN AIM			
The main hypothesis of this grant application is that the severity of cutaneous immunopathology in infected individuals is due to non-specific damage mediated by both NK cells and senescent CD8 ⁺ T cells that recognize via NK receptors ligands expressed by senescent tissue cells in the skin.			
3.4 – JUSTIFICATION			

Leishmaniasis is currently classified by the World Health Organization as a Category 1 tropical disease (Re-emerging and/or out of control). The disease affects approximately 2 million people in 88 countries. Brazil stands out on the world stage for both forms of the disease (Visceral and tegumentary forms), with severe occurrences in several states. In Brazil, Espírito Santo state occupies a worrisome prominent position, with about 987 cases of cutaneous leishmaniasis, 32 cases of visceral leishmaniasis, and annual expenses in the order of 5 million reais (National Health Surveillance System, 2003). The North and Northwest regions are among the most affected, however, occurrences and cases can be registered in the other regions of ES, which reflects the importance of the study.

4 – BRIEF PROJECT DESCRIPTION

Leishmaniasis is caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania* transmitted by sand fly vectors. *Leishmania braziliensis* is the main causal agent of American tegumentary leishmaniasis, a serious neglected tropical disease where destructive cutaneous lesions develop. The disease ranges in severity from the milder cutaneous leishmaniasis (CL) to severe disseminated cutaneous leishmaniasis. The disease affects approximately 2 million people in 88 countries, including members of the Commonwealth and is estimated that there are 214,000 new cases annually.

A good prognosis for CL is related to the predominance of a Th1-type response, since this leads to the production of gamma interferon (IFN- γ), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and activation of parasite-infected macrophages. The analysis of gene expression in CL skin lesions has shown that cytotoxicity-related genes are over expressed compared to the Th1 cytokine pathway and this represents the main signature of cutaneous leishmaniasis caused by *L. braziliensis*. On the other hand, the exacerbated Th1 immunity is associated with clinical severity of the disease in the case of mucosal leishmaniasis, and the control of the inflammatory response is associated with early resolution of human CL. In this context the exacerbated cytotoxic activity and production of IFN- γ , TNF- α granzyme B (GZMB), as well as the decreased production of IL-10 positively correlate with lesions size and tissue damage observed in patients.

Senescent cells accumulate in tissues including the skin during ageing and manifest deleterious effects as they secrete numerous pro-inflammatory mediators as part of a senescence-associated secretory phenotype (SASP). Recent data from our group demonstrate that inflammatory cytotoxic senescent cells accumulate during LC and have a high propensity to migrate to patients' lesions. These cells were also found in the lesional sites, associated with a great cytotoxic capacity, suggesting their participation in the pathogenesis of the disease. In this grant, we hypothesized that the severity of cutaneous immunopathology in infected individuals could be due to the activity of lesional senescent NK cells and CD8 T cells, which recognize NK receptor ligands expressed by senescent tissue cells in the skin, causing nonspecific damage to the skin. skin tissue.

Specific Aims:

- 1) To investigate if senescent CD8+ T cells highly differentiated NK cells that are both extremely cytotoxic accumulate in the skin lesions during CL
- 2) To determine NKR expression by leukocytes and NKR ligand expression by stromal cells in lesional and non-lesional skin of CL patients compared the skin from healthy controls
- 3) To identify activation, senescence and signalling pathways in lesional and non-lesional skin from the same patients by RNAseq analysis of skin biopsies
- 4) To investigate the mechanism of interaction between CD8+ and NK cells with *Leishmania* infected macrophages and fibroblasts in tripartite co-cultures in
- 5) To determine if sestrins regulate NKR expression by CD8+ T cells and NKR ligand expression by fibroblasts and other skin stromal cells leading to non-specific killing in vitro

5 – AIMS ATTRIBUTIONS OF THE PARTNERS

5.1 – UFES ATTRIBUTION

- 1) To investigate if senescent CD8+ T cells highly differentiated NK cells that are both extremely cytotoxic accumulate in the skin lesions during CL
- 2) To determine NKR expression by leukocytes and NKR ligand expression by stromal cells in lesional and non-lesional skin of CL patients compared the skin from healthy controls
- 3) To identify activation, senescence and signalling pathways in lesional and non-lesional skin from the same patients by RNAseq analysis of skin biopsies

5.2 – UCL ATTRIBUTION

- 1) To investigate the mechanism of interaction between CD8+ and NK cells with *Leishmania* infected macrophages and fibroblasts in tripartite co-cultures in

2) To determine if sestrins regulate NKR expression by CD8+ T cells and NKR ligand expression by fibroblasts and other skin stromal cells leading to non-specific killing in vitro

6 – EXECUTION TABLE

Meta	Etapa/Fase Especificação	Indicador Físico		Duração	
		Unidade	Quantidade	Início	Término
1. To investigate if senescent CD8+ T cells highly differentiated NK cells that are both extremely cytotoxic accumulate in the skin lesions during CL	Enrollment of patients to obtain biopsies and blood	Samples number	(40 patients and 40 controls)	01/11/2020	01/11/2022
	Flow cytometry and immunofluorescence experiments in lesional tissues for analysis of NK cell receptors and ligands and cytotoxicity markers	Samples number	(20 patients and 20 controls)	01/02/2021	01/02/2022
2. To identify activation, senescence and signalling pathways in lesional and non-lesional skin from the same patients by RNAseq analysis of skin biopsies	Sequencing of control and CL skin samples	Samples number	(20 patients and 20 controls)	01/02/2021	01/08/2021
	Bioinformatics analysis to analyse the expression of lesional transcripts linked to senescence and inflammation	Samples number	(20 patients and 20 controls)	01/07/2021	01/07/2022
3. To determine if sestrins regulate NKR expression by CD8+ T cells and NKR ligand expression by fibroblasts and other skin stromal cells leading to non-specific killing in vitro	Obtaining lesional fibroblasts	Samples number	(15 patients and 15controls)	01/07/2021	01/02/2023
	Fibroblast and monocyte infection experiments and co-culture with senescent lymphocytes	Samples number	(15 patients and 15controls)	01/07/2022	01/07/2023

7 – APPLICATION PLAN

Aim	Step	Transferred Values (British pound)	
		UFES	UCL
Aim 1	Enrollment of patients to obtain biopsies and blood Characteristic elements of the goal, stage or phase. Description of actions to achieve the goal	Do not apply	56,477.00
	Flow cytometry and immunofluorescence experiments in lesional tissues for analysis of NK cell receptors and ligands and cytotoxicity markers Analysis of NK cell receptors and ligands and cytotoxicity markers	Do not apply	-----
Aim 2	Sequencing of control and CL samples	Do not apply	23,495.00

	Bioinformatics analysis of the expression of lesional transcripts	Do not apply	-----
Aim 3	Fibroblast and monocyte infection experiments and co-culture with senescent lymphocytes	Do not apply	17,988.00
TOTAL			97,960.00

8 – SIGNATURES

Vitória (ES), Brazil, 16/08/2021

Skye Van De Vorst
REPRESENTATIVE UCL

DocuSigned by:
Skye Van De Vorst
D75DBA815CB348B...



Arne Akbar
UCL Principal investigator

PAULO SERGIO DE
PAULA VARGAS
PAULO SERGIO VARGAS
UFES DEAN

Digitally signed by PAULO SERGIO DE PAULA VARGAS
Date: 2021.09.15 16:43:35 -03'00'



Daniel C. O. Gomes
UFES Principal investigator



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por DANIEL CLAUDIO DE OLIVEIRA GOMES - SIAPE 1788160 Departamento de Patologia - DPA/CCS Em 20/09/2021 às 13:44

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/270106?tipoArquivo=O>