

1º TERMO ADITIVO AO ACORDO DE PARCERIA PARA PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO QUE ENTRE SI CELEBRARAM A VALE S.A. (VALE), O INSTITUTO AMBIENTAL VALE (IAV) E A UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO (UFES), COM INTERVENIÊNCIA DA FUNDAÇÃO ESPÍRITO SANTENSE DE TECNOLOGIA (FEST)

A **VALE S.A.**, sociedade com sede na Praia de Botafogo nº 186, salas 901, 1101, 1601 (parte), 1707 e 1801, Botafogo, na Cidade e Estado do Rio de Janeiro, CEP 22250-145, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 33.592.510/0001-54, adiante denominada **VALE**, aqui representada por seus representantes legais intra-assinados, o **INSTITUTO AMBIENTAL VALE – IAV**, associação sem fins lucrativos, dotada de autonomia patrimonial, administrativa e financeira, com sede na cidade de Linhares, na Rodovia Governador Mario Covas s/nº, km 112, bairro Farias, Linhares, no estado do Espírito Santo, CEP 29.911-080, inscrito no CNPJ sob o nº 04.151.690/0001-30, doravante denominado **IAV**, neste ato representado pelos seus procuradores abaixo assinados, e a **UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO – UFES**, com sede administrativa na Av. Fernando Ferrari, nº 514, Bairro Goiabeiras, Vitória/ES, inscrita no CNPJ sob o nº 32.479.123/0001-43, adiante denominada **UFES**, neste ato representado por seu Reitor, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, matrícula SIAPE 1172693, nomeado por decreto do Exmo. Sr. Presidente da República, publicado no DOU de 20/03/2024, com interveniência da **FUNDAÇÃO ESPÍRITO-SANTENSE DE TECNOLOGIA – FEST**, CNPJ: 02.980.103/0001-90, com sede na Av. Fernando Ferrari, 845 – Campus Universitário – Goiabeiras Vitória – ES – 29.061-973, neste ato representada pelo seu Superintendente, Armando Biondo Filho, CPF nº [REDACTED] adiante denominada **FUNDAÇÃO**, individualmente denominadas “Parte” e em conjunto denominadas “Partes”.

CONSIDERANDO que, em **27/12/2024**, as Partes celebraram o Acordo de Parceria para Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação, doravante denominado “Acordo”, para o desenvolvimento do projeto “**Aplicação biotecnológica e farmacêutica dos produtos naturais obtidos da Reserva Natural Vale para o tratamento do câncer**”;

CONSIDERANDO que as Partes mantêm a relação jurídica em condições de pleno equilíbrio;

CONSIDERANDO o interesse das Partes em alterar o valor total do Acordo, prorrogar o prazo de vigência do Acordo e substituir o Anexo II do Acordo (Plano de Trabalho e Orçamento detalhado).

Resolvem celebrar o presente 1º Termo Aditivo ao Acordo (“Termo Aditivo”), de acordo com as seguintes cláusulas e condições:

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO

1.1 O presente Termo Aditivo tem como objeto: alterar o valor total do Acordo, prorrogar o prazo de vigência do Acordo e substituir o Anexo II do Acordo (Plano de Trabalho e Orçamento detalhado).

CLÁUSULA SEGUNDA – DAS ALTERAÇÕES

2.1 Em consequência do disposto na cláusula 1.1 acima, as subcláusulas 3.1 e 3.2 do Acordo passam a ter a seguinte redação:

3.1 O valor total a ser desembolsado pelo **IAV** à **FUNDAÇÃO** para execução do Projeto pela **UFES** é de **R\$ 1.120.741,23** (um milhão, cento e vinte mil, setecentos e quarenta e um reais e vinte e três centavos). A **FUNDAÇÃO** deverá abrir conta bancária específica para o Projeto.

3.1.1 Os valores constantes da presente Cláusula já incluem as despesas operacionais da **FUNDAÇÃO**, no limite do previsto no orçamento detalhado constante do Anexo II, que incluem os custos diretos e indiretos referentes à execução do Projeto e eventuais taxas bancárias, não cabendo ao **IAV** quaisquer desembolsos adicionais.

3.1.2 A alteração de rubricas de despesas dependerá da prévia e escrita, sendo permitido correio eletrônico, anuência do **IAV**, que poderá, ou não, autorizar conforme seus critérios internos de financiamento de pesquisa, sem necessidade de Termo Aditivo, salvo na hipótese de alteração do valor do presente instrumento. Na hipótese de aprovação de remanejamento pelo **IAV**, caberá à **FUNDAÇÃO** anexar a aprovação escrita a prestação de contas referente ao período da aprovação.

3.1.3 Todas as despesas com viagens e material de consumo descritos no Anexo II, deverão vir discriminadas, por despesa, por item, por membro da equipe e por data, no limite e conforme as linhas previstas do previsto no Anexo II, nas prestações de contas parciais e final, além do valor total gasto com cada rubrica no período, dispensada a necessidade de apresentação de comprovantes de despesas.

3.1.4 A **FUNDAÇÃO** deverá manter em seus arquivos os documentos comprobatórios das despesas com materiais de consumo e viagens, individuais, por item, por despesa e no caso de viagem por membro da equipe e por data, devendo apresentar os comprovantes em até 5 (cinco) dias úteis quando solicitado pelo **IAV**, que poderá glosar a despesa na hipótese de indisponibilidade de documento comprobatório da despesa de forma individualizada.

3.1.5 Para todas as demais rubricas previstas no Anexo II, deverão ser anexados os documentos comprobatórios de despesas nas prestações de contas parciais e final, incluindo-se na hipótese de remanejamentos.

3.1.6 Nenhuma cláusula do presente Acordo ou inadimplência do **IAV** poderá gerar obrigações financeiras para a **VALE**, sendo certo que os recursos financeiros necessários para a execução do Projeto serão desembolsados integralmente pelo **IAV**.

3.2 O valor será desembolsado em 04 (quatro) parcelas, de forma adiantada à execução das despesas do período, conforme previsto no Cronograma de Desembolso constante do Anexo II, da seguinte forma:

1ª Parcela no valor de **R\$ 287.633,68** (duzentos e oitenta e sete mil, seiscentos e trinta e três reais e sessenta e oito centavos);

2ª Parcela no valor de **R\$ 166.107,55** (cento e sessenta e seis mil, cento e sete reais e cinquenta e cinco centavos);

3ª Parcela no valor de **R\$ 384.001,58** (trezentos e oitenta e quatro mil e um reais e cinquenta e oito centavos);
4ª Parcela no valor de **R\$ 282.998,42** (duzentos e oitenta e dois mil, novecentos e noventa e oito reais e quarenta e dois centavos).

- 2.2 Em consequência do disposto na cláusula 1.1 acima, a subcláusula 7.1 do Acordo passará a ter a seguinte redação:

7.1 O presente ACORDO vigorará pelo prazo de **30 (trinta) meses, a partir da data da última assinatura eletrônica realizada no Acordo. A execução técnica, científica e financeira deverá observar o prazo de 27 (vinte e sete) meses, conforme disposto no Anexo II, contados a partir do recebimento da primeira parcela financeira pela UFES/FUNDAÇÃO.**

- 2.3 Em consequência do disposto na cláusula 1.1 acima, fica o Anexo II do Acordo (Plano de Trabalho e Orçamento detalhado) substituído pelo anexo do presente aditivo.

CLÁUSULA TERCEIRA - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

- 3.1 As Partes, através do presente Termo Aditivo, dão a mais plena, geral, rasa e irrevogável quitação, para todos os fins de direito, por todos os fatos passados até a presente data, ratificando todos os atos praticados e nada mais tendo a reivindicar, em juízo ou fora dele, a qualquer título, em relação às obrigações contratuais até aqui já executadas.

3.1.1 A quitação outorgada no item 3.1 acima não se aplica às garantias legais e/ou contratuais, bem como as demais responsabilidades das Partes que, por sua natureza tenham caráter perene ou prazo prescricional ainda não decorrido, especialmente as relativas à responsabilidade civil perante terceiros, encargos trabalhistas e previdenciários, obrigações fiscais, direitos de propriedade intelectual e obrigação de confidencialidade, bem como a qualquer pleito futuro baseado em fatos desconhecidos por qualquer das Partes na data do presente Termo Aditivo.

3.1.2 A quitação não se aplica, ainda, a eventuais prestações de contas, produtos e entregas pendentes de entrega pela **UFES** e/ou pela **FUNDAÇÃO**, e também aquelas que tenham tido seus prazos de entrega alterados pelo presente aditivo, ou ainda que estejam sob análise do **IAV**.

- 3.2. Permanecem inalteradas e ratificadas todas as demais Cláusulas do Acordo, naquilo em que não conflitarem com o teor deste instrumento.

Em caso de assinatura física, o Termo será assinado em 4 (quatro) vias de igual teor e forma, para um só efeito. Como alternativa à assinatura física do Termo, as Partes declaram e concordam que a assinatura mencionada poderá ser efetuada em formato eletrônico. As Partes reconhecem a veracidade, autenticidade, integridade, validade e eficácia deste Termo e seus termos, incluindo seus anexos, nos termos do art. 219 do Código Civil, em formato eletrônico e/ou assinado pelas Partes por meio de certificados eletrônicos, ainda que sejam certificados eletrônicos não emitidos pela ICP-Brasil, nos termos do art. 10, § 2º, da Medida Provisória nº 2.200-2, de 24 de agosto de 2001 ("MP nº 2.200-2").

Rio de Janeiro, data da última assinatura eletrônica.

Aplicação biotecnológica e farmacêutica dos produtos naturais obtidos da Reserva Natural Vale para o tratamento do câncer

FORMULÁRIO DE APRESENTAÇÃO DE PROPOSTAS

Vitória, 27 de fevereiro de 2026.

Sumário

1. Dados do Proponente	3
2. Dados da Instituição	3
3. Dados do Projeto	3
4. Dados da Vale (quando aplicável)	3
5. Pesquisador Líder	4
6. Equipe do Projeto*	6
7. Palavras-Chave do Projeto	7
8. Resumo do Projeto de Pesquisa	7
9. Descrição do Estado da Arte	8
9.1 Grau de maturidade da tecnologia a ser desenvolvida	3
10. Riscos (projeto, tecnológico, marcos regulatórios, etc)	9
11. Objetivos	10
11.1 Geral.....	10
11.2 Específicos	10
12. Grau de inovação do projeto	11
12.1 Justificativa	21
13. Justificativa de Interesse.....	23
14. Metodologia de Pesquisa.....	24
15. Metas	33
16. Resultados Esperados	37
17. Retorno do projeto	38
18. Cronograma de Atividades e Marcos (12 meses).....	40
19. Produtos.....	42
20. Plano de Trabalho para os Candidatos a Bolsa de Pesquisa	45
21. Referências Bibliográficas da Pesquisa.....	47
22. Orçamento Resumido	51
23. Informações Adicionais	51
24. Anexos	52
25. Assinaturas	52

Este documento foi assinado eletronicamente por Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. Para verificar as assinaturas vá ao site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 4FCF-4E73-D53D-07C1. This document has been electronically signed by Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho and Laila Carine Campos Medeiros - IAV. To verify the signatures, go to the site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code 4FCF-4E73-D53D-07C1.

1. Dados do Proponente

Nome do Proponente:	Débora Dummer Meira
CPF:	[REDACTED]
Data de nascimento:	18/10/1978
Sexo (M/F):	F
Nacionalidade:	Brasileira
Naturalidade (cidade):	Vitória

2. Dados da Instituição

Nome da Instituição:	Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Departamento em que atua:	Departamento de Ciências Biológicas (DCBIO)
Nome da Instituição:	DCBIO CCHN UFES
Cidade:	Vitória
Estado:	Espírito Santo

3. Dados do Projeto

Nome do Projeto:	Aplicação biotecnológica e farmacêutica dos produtos naturais obtidos da Reserva da Vale para o tratamento do câncer.		
Linha de Pesquisa*:	Ciências Biológicas e Ciências da Saúde		
Duração do Projeto:	27 meses (12 meses - Ano 1, 3 meses de extensão - Ano 1, 12 meses - Ano 2)		
Versão	Data	Autor	Alteração
1	09/11/2023	Débora D. Meira	Criação do documento.
2	08/07/2024	Débora D. Meira	Ajuste do projeto para execução em 1 ano; Adição do pós-doutorado a coordenação; Ajuste da equipe do projeto; Adição das ações de extensão.
3	28/08/2024	Débora D. Meira	Retirada de colaboradores externos à Ufes e fomentos de outros projetos de pesquisa.
4	11/01/2026	Débora D. Meira	Inclusão das informações do aditivo (2026) e atualizações, ressaltadas em negrito e sublinhado e inclusão de Rayany Soeiro Batista Menezes na equipe.
5	27/02/2026	Débora D. Meira	Atualizações/explicações pertinentes ressaltadas em amarelo.

4. Dados da Vale (quando aplicável)

Área da Vale envolvida:	Gerência de Recursos Naturais e Áreas Protegidas, Reserva Natural Vale (RNV) e Instituto Ambiental Vale (IAV);
Contato:	Marcio Santos Ferreira
e-mail	[REDACTED]
Contato:	Laila Medeiros
e-mail	[REDACTED]
Contato:	Ana Karine Cardoso Peixoto
e-mail	[REDACTED]
Contato:	Tiago de Oliveira Godinho
e-mail	[REDACTED]
Contato:	Andre Luiz de Rezende Cardoso
e-mail	[REDACTED]
Contato:	Rayany Soeiro Batista Menezes
e-mail	[REDACTED]

5. Pesquisador Líder

Nome
Débora Dummer Meira
Área de Formação/Especialização
Farmacêutica-Bioquímica (UFES), Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFRJ), Doutora em Biociências Nucleares com ênfase em Oncologia Molecular (UERJ) e atualmente realizando o Pós-Doutorado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
Experiência:
A COORDENAÇÃO GERAL E A GERÊNCIA EXECUTIVA DO PROJETO serão exercidas pela investigadora principal do projeto Dra. Débora Dummer Meira. A proponente e Coordenadora do projeto Dra. Débora Dummer Meira possui experiência em pesquisa pré-clínica em Oncologia/Genética do Câncer e na área de Bioinformática e, atualmente, é coordenadora adjunta do PPGBIOTEC da UFES e foi Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A do CNPq de 2023 a 2025. Dra. Debora Dummer Meira iniciou sua Formação Acadêmica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) onde estudou Farmácia (1998-2002) e realizou a Especialização em Bioquímica (2002-2003). Realizou o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2003- 2005) e o Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2005-2009). Durante o Doutorado, especializou-se em Seguimento Terapêutico em Oncologia Molecular/Oncogenética, desenvolvendo suas pesquisas na área de Novas Terapias para o Tratamento do Câncer e Elucidação dos Mecanismos Genéticos/Moleculares de Resistência aos Novos Agentes Antineoplásicos. O doutorado foi realizado na Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do INCA, onde a Dra. Meira teve a oportunidade de acompanhar o desenvolvimento clínico de diversos protocolos de pesquisa com seres humanos, além da vasta experiência obtida em estudos pré-clínicos com cultura de células de câncer de colo uterino (<i>in vitro</i>) e experimentos com camundongos imunodeprimidos (<i>in vivo</i>). Devido a essa capacidade adquirida durante este período de formação científica, Dra. Débora desenvolveu expertise em Oncologia Translacional, que envolve tanto a Pesquisa Básica quanto a Pesquisa Clínica. Foi Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), ministrando as disciplinas de Biotecnologia e Tecnologia Farmacêutica Avançada (2004-2013) onde validou sua experiência nessas áreas, que são o foco da proposta do presente edital, assim como realizou a Especialização em Docência do Ensino Superior (2010). Atuou como Coordenadora da Pós-Graduação Lato Sensu em Oncologia da EMESCAM (2009-2013), assim como foi Vice-Coordenadora do Colegiado do Curso de Farmácia, onde adquiriu experiência em Gestão. Desde 2013 é Professora Adjunta e Pesquisadora da Universidade Federal do Espírito Santo e desenvolve pesquisas no Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) nas áreas de Seguimento Farmacoterapêutico em Oncologia, Bases Genéticas do Câncer, Genética Humana e Molecular, Bioinformática Aplicada na Prospecção de Novos Alvos Terapêuticos e Inovação Tecnológica em Oncologia/Oncogenética. Professora Débora já ministrou na Universidade Federal do Espírito Santo as disciplinas de: 1-Bioquímica Básica (para Biologia (Bacharelado e Licenciatura), Farmácia, Enfermagem e Agronomia), 2-Fisiologia Humana (para Farmácia), 3-Bioquímica Clínica (para Farmácia), 4-Bases Biológicas do Cuidado (para Enfermagem), 5- Estágio Supervisionado (para Farmácia e Ciências Biológicas), 6-Biologia Geral (para Enfermagem). Hodiernamente, Dra. Débora ministra as disciplinas de Genética Médica para alunos da Graduação em Medicina e Genética Humana para a Enfermagem e Oncologia Básica e Clínica (Multiprofissional) para alunos dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia, Enfermagem, Ciências Biológicas, Nutrição, Fonoaudiologia e Psicologia. Dra. Débora atualmente orienta mais de 20 alunos que estão realizando Iniciação Científica (bolsistas), Trabalho de Conclusão de Curso, Mestrado e Doutorado. Atualmente Professora Doutora Débora Dummer Meira é co- orientadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e fez parte do Colegiado de Farmácia e do Colegiado de Enfermagem da Universidade Federal do Espírito Santo desde 2017 e 2018, respectivamente, até 2023. Dra. Meira foi parecerista do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) entre 2017 e 2023, tendo realizado mais de 100 pareceres técnicos-científicos em diversas áreas do conhecimento referentes aos Centros de Ensino veiculados ao CEP de Goiabeiras: Centro de Ciências Exatas (CCE); Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCHN); Centro de Ciências Jurídicas e Econômicas (CCJE); Centro de Educação Física e Desportos (CEFD); Centro de Educação (CE); Centro Tecnológico (CT). Dra. Débora atua como Revisora dos periódicos: <i>Genes</i>; <i>Industrial Crops and Products</i>; <i>Diagnostics</i>; <i>International Journal of Cancer</i>; <i>British Journal of Cancer Research</i>; <i>Agriculture and Natural Resources</i>; <i>African Journal of Pharmacy And Pharmacology</i>; <i>International Journal of Molecular Sciences</i>; <i>Letters In Applied Microbiology</i>; <i>Journal of Advances In Biology & Biotechnology</i>; <i>Journal of Applied Microbiology And Letters in Applied Microbiology</i>; <i>Genetics and Molecular Research</i>; <i>Journal of Plant Protection Research</i>; <i>Kasetsart Journal – N. Science</i>; <i>The Philippine Agriculture Scientist</i>; <i>Scientia Agriculturae Bohemica</i>; <i>African Journal of Agricultural Research</i>; <i>Horticulturae</i>; <i>Infarme Scielo</i>; <i>Biology (MDPI)</i>.

Journal of Research In Pharmacy (Faz parte do "Editorial Board" na área de Bioquímica e Oncologia).

Dentre os prêmios, títulos e homenagens que Dra. Débora Dummer Meira já recebeu ao longo de sua carreira destacam-se:

2025 Menção Honrosa | Cellular Plasticity in Cancer with a Systems Biology Perspective for Integrative Oncology Strategies, V Congresso de Oncologia da Fundação Cristiano Varela.

2025 VOTO DE CONGRATULAÇÃO pela coordenação da pesquisa intitulada "Laying the groundwork: exploring pesticide exposure and genetic factors in south-eastern Brazilian farmers", Assembleia Legislativa do Espírito Santo. Reconhecimento oficial, em reconhecimento ao impacto social da pesquisa científica no contexto da saúde pública.

2025 1º lugar no III Prêmio Helena Quadros – 2025 – Parceria com a VALE S.A. - III Congresso Nacional da Rede Brasileira de Jardins Botânicos, Rede Brasileira de Jardins Botânicos.

2024 1º Primeiro Lugar Trabalho Científico Orientadora I Simpósio de Genética Aplicada do Espírito Santo, LAIGGES | NGHMH | UFES.

2023 Menção Honrosa 3º Terceiro Lugar Trabalho Científico (orientadora), UEMA.

2023 1º Primeiro Lugar Trabalho Científico (Orientadora) EBBio, 9º Encontro Bional de Biossegurança/Universidade Federal do Espírito Santo.

2022 Menção Honrosa (orientadora), Simpósio Maranhense de Genética e Genômica em Saúde.

2021 1º (Primeiro) lugar no concurso de fotografia da Associação de Docentes da Universidade Federal do Espírito Santo (ADUFES) com 12.205 votos. Associação de Docentes da Universidade Federal do Espírito Santo (ADUFES).

2021 1º (Primeiro) Lugar (BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR, BIOQUÍMICA e GENÉTICA) no edital de seleção de bolsistas da CAPES (função professora formadora BCM) curso Licenciatura em Ciências Biológicas, na modalidade EAD, Superintendência de Educação a Distância/ Universidade Federal do Espírito Santo/ MEC.

2019 Homenagem da Campanha "EU VALORIZO MEU PROFESSOR", Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

2014 1º (Primeiro) Lugar Geral Nacional da Prova de Títulos da Polícia Federal, POLÍCIA FEDERAL/DPF/CESPE/ UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA.

2013 Concurso para professor - Aprovada em Primeiro Lugar, UFES, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

2011 Parainfante eleita por Farmacêuticos Formandos Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) 2011/01, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória Farmácia 2011/01.

2010 Professora Homenageada Farmacêuticos Formandos Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) 2010/01, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória Farmácia 2010/01.

2008 AACR Scholar-in-Training Award, American Association for Cancer Research (AACR).

2008 EACR Meeting Bursary Award, European Association for Cancer Research (EACR).

2008 (Orientador) Destaque para o trabalho oral apresentado por Vitor Hugo de Almeida - V Jornada de Iniciação Científica - INCA., Instituto Nacional de Câncer (INCA).

2008 (Orientador) Menção Honrosa - Destaque para o trabalho apresentado por Oliveira, J.D.V.; Damone, C.A. Avaliação da Sobrevida e Qualidade De Vida de Pacientes Com Câncer Colorretal, VII Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar SBRAFH.

2005 Seleção de Doutorado - Aprovada em 1º (Primeiro) Lugar, UERJ, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2003 Seleção de Mestrado - Aprovada em 2º (Segundo) Lugar, UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Dra. Meira realizou visita técnica e palestra ao Departamento de Regulação Biológica do Weizmann Institute of Science (WIS) - REHOVOT- ISRAEL. Sponsor: Dr. Yosef Yarden (Harold and Zeldy Goldenberg Professional Chair in Molecular Cell Biology, Weizmann Institute of Science/ ISRAEL). Em Israel, Dra. Débora Dummer Meira fez treinamento em equipamentos de última geração na área de Biologia Molecular e Genética Humana, além de estabelecer colaboração com o Weizmann Institute of Science. Débora Dummer Meira tem um trabalho atuante junto aos Conselhos Federal e Regional de Farmácia com respeito profissional junto às estâncias da região sudeste. Dra. Meira fez parte das Câmaras Técnicas nas áreas de Diagnóstico e Especialidades Cirúrgicas da Comissão Nacional de Residência Multiprofissional em Saúde (CNRMS) do Ministério da Saúde de agosto de 2010 a fevereiro de 2012, representando o Conselho Federal de Farmácia (CFF). Além disso, Dra. Débora Dummer Meira foi selecionada e contemplada através do EDITAL FAPES- INOVAÇÃO TECNOLÓGICA/2009 para o desenvolvimento de Pesquisas na área de

Quimioprevenção/ Ciência, Tecnologia e Inovação (CTI). Outrossim, foi contemplada para recebimento de verba referente ao EDITAL FAPES 003/2012 - ORGANIZAÇÃO DE EVENTOS. Ademais, Débora Dummer Meira prestou diversas Consultorias Ad Hoc para a Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES). Dra. Meira já trabalhou como Farmacêutica e Gerente em Farmácia/Drogaria onde desenvolveu experiência prática em Atenção Farmacêutica e em Seguimento Farmacoterapêutico e em Gestão. Igualmente, foi Gerente e Responsável Técnica na Pharmic Farmácia de Manipulação, onde adquiriu experiência prática em Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica Avançada, além de experiência prática em Atenção Farmacêutica, conhecimentos estes que foram depois aprimorados durante seu Mestrado e Doutorado. Estes conhecimentos todos acumulados durante este período serão de extrema importância na condução deste projeto de pesquisa. Dra. Débora já participou de mais de 30 bancas de trabalhos de conclusão de Doutorado, Mestrado e Trabalho de Conclusão de Curso e, dentre as orientações de Mestrado e Trabalhos de Conclusão de Curso já orientou mais de 50 alunos. Além disso, Dra. Débora já orientou um total de mais de 30 alunos de Iniciação Científica. Dra. Débora já apresentou 25 Trabalhos Científicos, Conferências ou Palestras em eventos nacionais e internacionais e já participou da organização de 7 Congressos. Dra. Débora já participou de mais de 60 eventos e congressos na condição de ouvinte. Dra. Débora já foi Coordenadora de Atividades Complementares e participou do NDE do Curso Licenciatura em Ciências Biológicas na Modalidade a Distância (EAD) da Universidade Federal do Espírito Santo. Dra. Débora já concedeu entrevistas à: TV Gazeta-Programa Bom Dia ES; Programa de TV Jornal TV Vitória; Rádio Vitória - Programa: Vitória Balança; Rádio ES Programa: Notícia da Gente; Gazeta On line Rádio CBN — Vitória; Programa de TV Jornal Capixaba; Programa TV Tribuna Notícias; Programa TV Café com Leite; Programa TV Fala ES. Dra. Débora Dummer Meira já apresentou seus resultados de pesquisa e ministrou cursos de educação continuada para Médicos, Farmacêuticos e Enfermeiros em diversos estados do Brasil (São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Bahia, Ceará, Goiás, Roraima, Mato Grosso do Sul) e em Congressos Internacionais/Eventos nos Estados Unidos, França e Israel. Dra. Débora Dummer Meira já avaliou (como representante do Conselho Federal de Farmácia) os Cursos de Especialização Profissional do Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica, do Instituto Hahnemanniano do Brasil, da Associação Brasileira de Farmacêuticos e do Instituto Racine. Em consonância, Dra. Meira já participou da Comissão Avaliadora de Concurso Público para Professor Substituto da Universidade Federal do Espírito Santo. Dra. Débora Dummer Meira já ministrou aulas para Farmacêuticos em cursos de Especialização da Associação Brasileira de Farmacêuticos, do Instituto Nacional de Câncer, da Faculdade São Camilo, da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, da Ethosfarma e da ESFA e para Médicos no curso de Educação Continuada do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

Telefone	Celular	E-mail
-	(27) [REDACTED]	debora.dummer.meira@gmail.com/ debora.meira@ufes.br
Titulação		Regime de Trabalho Ufes
☐ Graduado ☐ Especialista ☐ Mestre ☐ Doutor ☒ Pós-Doutorado		☐ Contrato Temporário ☒ Dedicção Exclusiva ☒ 40 horas semanais

6. Equipe do Projeto*

Nome	Titulação	Participação e função no Projeto	Link na Plataforma Lattes
Camilly Victória Campanharo	Mestranda	Auxiliar Pesquisa	http://lattes.cnpq.br/2847292081373129
Débora Dummer Meira	Doutora	Pesquisadora Líder/Coordenadora (Bolsista Pesquisador)	http://lattes.cnpq.br/7199119599752978

Débora Gonçalves	Mestranda	Auxiliar Pesquisa	http://lattes.cnpq.br/0612010538094460
Eloi Alves da Silva Filho	Doutor	Pesquisador	http://lattes.cnpq.br/8259708288584235
Flavia de Paula	Doutora	Pesquisadora	http://lattes.cnpq.br/7913201450663683
Isabele Pagani Pavan	Mestranda	Auxiliar Pesquisa	http://lattes.cnpq.br/7546623452174530
Iúri Drumond Louro	Doutor	Coordenador Adjunto	http://lattes.cnpq.br/3817361438227780
Lorena Souza Castro Altoé	Doutora	Pesquisador	http://lattes.cnpq.br/6498910309638817
Matheus Correia Casotti	Doutorando	Auxiliar Pesquisa	http://lattes.cnpq.br/6184046265391814
Raquel Silva dos Reis Trabach	Doutora	Fiscal	http://lattes.cnpq.br/4231606121025364
Yasmin Moreto Guaitolini	Doutoranda	Auxiliar Pesquisa	http://lattes.cnpq.br/8081444745164015
Marcio Elias dos Santos Ferreira	Geografo	Gerente de Recursos Naturais e Áreas Protegidas	http://lattes.cnpq.br/7855982632419058
Laila Carine Campos Medeiros	Doutora	Coordenadora de Meio Ambiente RNV	http://lattes.cnpq.br/9539271583120342
Ana Karine Cardoso Peixoto	Mestre	Analista Ambiental Pleno	http://lattes.cnpq.br/7903208244140736
Tiago de Oliveira Godinho	Doutor	Engenheiro Senior	http://lattes.cnpq.br/9828463783791328
Geovane Souza Siqueira	Biólogo	Assistente de Meio Ambiente II	http://lattes.cnpq.br/7078251469348664
André Luiz de Rezende Cardoso	Mestre	Analista Ambiental Master	http://lattes.cnpq.br/2089932134095618
Rayany Soeiro Batista Menezes	Biólogo	Assistente de Meio Ambiente	https://lattes.cnpq.br/4999143279397167

* Todos os participantes estão em concordância com futuras discussões acerca de propriedade intelectual e definições acerca de patente.

7. Palavras-Chave do Projeto

Fármacos antineoplásicos. Bioprospecção e Bioeconomia. Bioinformática. Resistência tumoral.

8. Resumo do Projeto de Pesquisa

O câncer é a segunda principal causa de morte por doença no Brasil, demandando terapias mais eficazes e acessíveis. Este projeto propõe, a partir de abril de 2026, consolidar uma plataforma integrada de Bioinformática e Biologia de Sistemas aplicada à bioprospecção de plantas medicinais da Reserva Natural Vale com foco no desenvolvimento de candidatos a fármacos antineoplásicos para câncer de mama.

A estratégia articula redes biológicas, triagem *in silico* em camadas, modelagem molecular e docking integradas à Química de Produtos Naturais, metabolômica, proteômica e ensaios celulares avançados. Serão padronizadas culturas celulares tumorais e normais, com confluência $\geq 80\%$ pré-tratamento, realização de MTT/scMTT, ensaio clonogênico e isolamento de subpopulações resistentes para análises moleculares (RT-qPCR), além de painéis ampliados (Western blot, apoptose, senescência, micronúcleo e cometa).

A microscopia automatizada permitirá identificar ao menos duas subpopulações resistentes e quais

redes de biomarcadores, com apoio de cultivo 2D para 3D, a diversidade e focalização de espécimes e seus compostos líderes, as ações de extensão e a construção de ferramenta decisória para ranqueamento de compostos, consolidando inovação científica, tecnológica, social, ambiental e bioeconômica no Espírito Santo.

9. Descrição do Estado da Arte

A Respostas ao Estresse no Câncer

As respostas ao estresse celular integram uma parte fisiológica crítica para as células, isto porque se associa com a capacidade de sobrevivência celular como uma reação conservada evolutivamente. Essas respostas garantem a perpetuação da célula por meio de inúmeras maneiras, tais como a ativação de vias que promovem a sobrevivência até a indução da morte celular programada para eliminar células danificadas ou indesejadas (Fulda *et al.* 2010). Assim, perturbações prolongadas ou severas da homeostase fora de controle culminam na indução de mecanismos adaptativos, reparo de danos, parácrinos e endócrinos ou inativação celular reversível ou não, processos conectados com uma rede complexa de sinais que conectam células individuais ao tecido e todo o organismo (Galluzzi *et al.* 2018).

Entretanto, apesar dessa manutenção positiva para a célula, caso tais mecanismos não sejam bem sucedidos para retornar um sistema capaz de lidar com os estímulos ambientais ou intracelulares, o que passa a ocorrer é uma desregulação dos mecanismos de respostas que ao invés de auxiliar acessam novos caminhos associados a erros ou falhas no reparo de danos, perpetua defeitos herdados ou adquiridos levando a mutações e até induz a carcinogênese, promovendo a progressão e resistência ao tratamento do câncer (Fulda *et al.* 2010).

Por meio disso, a formação de células cancerígenas se encontra imersa sobre mecanismos indutores de diversificação genética promotora de adaptação, desencadeamento de mecanismos que conduzem à instabilidade e mutação genômica, alterações dos programas de expressão gênica e reprogramação das vias metabólicas para evitar a sinalização de inibição do crescimento e a evasão da vigilância imunológica (Chen e Xie 2018) resultando na resistência à extinção e sobrevivência (Casotti *et al.* 2023).

Dentre as múltiplas características do câncer, talvez a aberração mais proeminente seja a variação de ploidia (quantidade de material genético), principalmente a aneuploidia, como uma resposta aos estresses. A aneuploidia (número cromossomal anormal) representa não um único estado genético, mas um grande repertório de diversos estados que proporcionam a base adaptativa à sobrevivência do tumor tanto como um modo de vida similar aos organismos ancestrais que expressam aneuploidia constitutivamente ou como uma estratégia adaptativa (Zhu *et al.* 2018).

Dentre os mecanismos de resistência, destaca-se a variação de ploidia, que remonta à capacidade adaptativa de uma determinada célula que responde a estímulos, direcionando múltiplos destinos celulares como observa-se na evolução heterogênea do câncer. Dessa forma, é crucial a compreensão dos mecanismos moleculares que interferem nas respostas celulares aos estresses, possibilitando novos insights sobre a base mecanicista e perspectivas para o desenvolvimento de abordagens de tratamento direcionadas e personalizadas para reversão do fenótipo maligno (Fulda *et al.* 2010; Zhu *et al.* 2018).

B Câncer Complexo Paradoxal

A evolução tumoral frente à resposta ao estresse envolve a base teórica de como o câncer inicia, persiste e depois progride e, assim, precisa evoluir quanto à inclusão de tecnologias de alta resolução de forma holística e sistêmica, devido à complexidade paradoxal em série do câncer quanto às adaptações contínuas frente à resistência terapêutica (Erenpreisa *et al.* 2022).

O mecanismo de variação de ploidia se destaca nesse compilado de paradoxos, principalmente porque há muito tempo a morfologia nuclear é reconhecida como critério para diferenciar um tumor maligno (câncer) de um tumor benigno diante da atipia nuclear. Em somatório, compilados bibliográficos acrescentam a alteração de ploidia juntamente com a mudança morfológica como marcas de agressividade do tumor, principalmente por causa das células cancerígenas poliploides/multinucleadas gigantes (*Polyploid/Multiucleated Giant Cancer Cells*, PGCCs/MNGCs), que produzem uma progênie aneuploide resistente, por meio de mecanismos amitóticos, brotamento, divisão ou fragmentação, estruturas célula-em-célula, fusão celular, deslizamento mitótico, catástrofe mitótica e outros, que levam ao escape da senescência, como um estado transitório, perpetuação do tumor e resistência tumoral (Erenpreisa *et al.* 2022; Liu *et al.* 2022; Sikora *et al.* 2022).

As PGCCs/MNGCs estão envolvidas na capacidade de desdiferenciar parcial ou completamente as células somáticas em seu estado embrionário seguida de diferenciação em multilinhagens (Liu *et al.* 2022). Outrossim, podem entrar em dormência (ainda secretando fatores com ação parácrina) ou podem estar altamente relacionadas com características de células-tronco, autofagia, além de possuírem proteínas associadas à transição epitelial-mesenquimal, tais como E-caderina, N-caderina e vimentina (Debnath 2011; Fei *et al.* 2015; Mirzayans e Murray 2023), assim como podem acessar características básicas do ciclo de vida de amebozoários, metazoários e fungos ancestrais (sistema de células unicelulares) seguindo uma rede genética evolutiva do câncer com um antigo módulo de rede de genes de origem pré-metazoária (Niculescu 2023).

Dessa maneira, o câncer em si exibe uma exploração adaptativa de redes reguladoras de genes no limite da ordem e do caos, onde o destino celular é alterado por oscilações entre reguladores alternativos da senescência celular e reprogramação operando através da auto-organização. Para isso, a poliploidia é a ponte crucial de acesso ao estado “atrator oncofetal” filogeneticamente pré-programado, relacionado com a unicelularidade, e a desseleção de variantes inadequadas à beira da sobrevivência celular (Erenpreisa *et al.* 2022). Para mais, outros mecanismos como a formação de estruturas célula-em-célula e fusão celular, se somam ao papel importante da poliploidia sobre o câncer.

No caso das estruturas célula-em-célula (CIC) e fusão celular, a poliploidia destaca-se como um *hub* celular comum, sendo a estação de junção de diferentes vias de poliploidização reversíveis e irreversíveis, estações essas acompanhadas da formação de sincarions, multinuclearidade e troca genética (Demin *et al.* 2022). Assim, as estruturas CIC, podem funcionar como potenciais biomarcadores prognósticos, contribuindo para uma abordagem terapêutica mais personalizada e precisa pela subdivisão dos subtipos moleculares comumente conhecidos de tumores em categorias prognósticas mais refinadas (Bauer *et al.* 2022). Não obstante, as fusões celulares acrescentam um entendimento das relações intercelulares como fonte de células híbridas mononucleares, que podem resultar em aumento da instabilidade genética e, possivelmente, em transformação maligna no câncer (como no caso do papel da família de proteínas sincitina) (Larsson *et al.* 2007; Larsson *et al.* 2008; Veeraraghavan *et al.* 2016).

À vista desses complexos papéis da poliploidia, assim como uma necessidade clara por mais pesquisas genômicas integrativas, melhores abordagens para detectar com precisão PGCCs/MNGCs e sua progênie

usando biomarcadores robustos de PGCCs/MNGCs, desenvolvimento de terapias anti-PGCCs para aprimorar os resultados clínicos e elaborar um consenso entre a comunidade científica e clínica em relação à terminologia e características das PGCCs/MNGCs (Veeraraghavan *et al.* 2016; Saini *et al.* 2022; Zhou *et al.* 2022), há uma demanda urgente por estudos mais integrados e de sistemas complexos por meio de estudos de rede gênicas e atratores (Huang *et al.* 2009), somando-se às pesquisas norteados por perspectivas citológicas, histológicas, morfométricas e microscópicas de célula única, incorporando o entendimento da entropia dirigida por perturbação sob o aumento de plasticidade do câncer e por consequência um aumento entrópico populacional resultando em maior heterogeneidade intratumoral e intertumoral, evolução do câncer e resistência terapêutica (Nijman 2020).

C Epidemiologia

O câncer é um problema de saúde pública mundial. Na última década, houve um aumento de 20% na incidência e espera-se que, para 2030, ocorram mais de 25 milhões de casos novos (Santos *et al.* 2023). Dentre diversos tipos tumorais, o câncer de mama (CM), representa 73.610 casos para o triênio de 2023 a 2025 no Brasil ocupando a maior incidência em mulheres (INCA, 2022). É um tumor heterogêneo com grande variação em suas características morfológicas e moleculares e em sua resposta clínica, principalmente no caso de resistência tumoral aos tratamentos convencionais vigentes, muito também atrelado às PGCCs/MNGCs (INCA 2022; Saini *et al.* 2022).

O CM possui altas taxas de metástase (maiores destaques podem ser observados em: Bhamhani *et al.* 2020; Belkahla *et al.* 2022; Corti *et al.* 2022; Nakhjavani; Samarasinghe; Shigdar, 2022; Smolarz, Nowak, Romanowicz, 2022). Para tal possibilidade de evolução do tumor, as células malignas demonstram inúmeras características, tais como: a capacidade de sofrer uma transição epitelial-mesenquimal (EMT), produção de metaloproteinases de matriz (MMPs), modificações de junções celulares, indução de mudanças citoesqueléticas, instabilidade genômica e dentre outras (Klaas *et al.* 2023). Assim, para um enfoque terapêutico, tais estágios avançados da agressividade do CM resistentes e metastáticos se destacam alternativas personalizadas da medicina de precisão como a busca por biomarcadores, eficiência sobre o sistema de administração farmacológica, rastreamento de células únicas por meio de linhagens celulares submetidas a estressores indutores de resistência terapêutica e disseminação/migração metastática, para identificar pontos temporais anteriores de plasticidade (ex.: transdiferenciação) e elucidar o papel do microambiente tumoral, promotores da disseminação, invasão, dormência e colonização tumoral (Ferguson & Rubin, 2022).

D Bioimagens, Cito-/Histopatologia e Rastreamento de Células Únicas

Dentre os pilares do diagnóstico oncológico, encontra-se o diagnóstico com base no tecido alterado e na morfologia celular, critérios confiáveis e altamente elucidativos na grande maioria dos casos, sendo uma estratégia complementar para outros estudos (Girdhar *et al.* 2023). Dentre inúmeras técnicas, a morfometria é uma ferramenta objetiva para fornecer uma gradação citológica e histológica do tumor e informar o tipo de neoplasia suspeitada, o que fornece consequências importantes em termos de estadiamento, prognóstico e terapêutica (Giuliano *et al.* 2013; Sudhakar *et al.* 2022; Okamoto 2023). Ademais, é uma técnica que proporciona um baixo custo e uma alta acessibilidade quanto uma abordagem metodológica para diversos laboratórios (Baak *et al.* 1985).

A morfometria nuclear acrescenta uma valorização acerca do entendimento das respostas celulares do

tumor ao estresse ambiental (ex.: tratamentos) e intrínsecos do tumor, principalmente quando são considerados os tumores sólidos (como o CM), visto que muitas alterações morfológicas distintas são observadas no envelope nuclear e no conjunto de material genético, isso por serem mudanças clássicas associadas à instabilidade cromossômica (como pleomorfismo de tamanho e forma da lâmina), presença de micronúcleos (relacionada a cromotripse), inclusões citoplasmáticas intranucleares, aumento da proporção entre o volume nuclear e o volume citoplasmático e dentre outras características importantes para a evolução clonal, sendo conservadas evolutivamente (Dey *et al.* 2000; Fischer 2014).

Abordagens morfométricas, histológicas, citológicas e de rastreamento de células únicas têm aplicações diretas nas abordagens terapêuticas contra o câncer (Kashyap *et al.* 2018; Rakha *et al.* 2018; Ghoshal *et al.* 2022). No caso do rastreamento de células únicas por meio de técnicas microscópicas convencionais ou de alta resolução (microscopia de lapso de tempo), acrescentam certa complexidade quanto ao acompanhamento das mudanças dos tumores ao decorrer de sua progressão, proporcionando uma capacidade de monitorar e quantificar as respostas celulares do tumor em meio a diversos tipos de estresses (Errington *et al.* 2013; Hilsenbeck *et al.* 2016).

O rastreamento de células únicas adiciona uma complexidade de sistemas biológicos dinâmicos, capaz de auxiliar no entendimento do câncer e no desenvolvimento de novos alvos diagnósticos e terapêuticos. Além disso, mecanismos subjacentes aos comportamentos celulares básicos, como proliferação, morte, diferenciação, migração e resistência ao estresse são mais bem elucidados. Porém, ainda estão imersos em uma imensa quantidade de geração de imagens de células por longos períodos de tempo (Begnini *et al.* 2022) e, por isso, utilizaremos técnicas distintas a fim de verificar a atividade antineoplásica dos compostos biologicamente ativos da Reserva Natural Vale.

E Terapia Adaptativa

Os tratamentos convencionais auxiliam os pacientes oncológicos, mas uma grande parcela também falha perante a heterogeneidade e resistência tumoral. O que salienta a necessidade de reconceituar a terapia do câncer como um problema evolutivo, ecológico, holístico e sistêmico, fornecendo a oportunidade de avançar sobre novas estratégias terapêuticas (Gedye e Navani 2022). Essa resistência terapêutica perpassa muito das respostas celulares do tumor ao estresse, logo há uma necessidade de estratégias que possam prevenir e controlar as respostas do tumor e poder domá-lo ou eliminá-lo (Chen e Xie 2018).

Com base nisso, o que é visível com as atuais estratégias terapêuticas é que a terapia convencional de alta densidade de dose, remove populações sensíveis de células cancerígenas, mas em contraponto, permite a proliferação sem oposição de células resistentes, que são fenótipos pré-existent de resistência providos da heterogeneidade intrínseca do tumor, o que proporciona uma liberação competitiva (Kam *et al.* 2014). Dessa maneira, o que se tem é um compilado de transformações fenotípicas, histológicas e mutacionais sob pressões seletivas promotora de adaptação e valorosa sobrevivência ao tumor (Gedye e Navani 2022).

Diante disso, estratégias personalizadas e que considerem a evolução do tumor, abrem uma nova perspectiva de tratamentos eficazes. Assim, vale destacar a terapia adaptativa, que ao invés de erradicar o número máximo de células cancerígenas, propõe manter uma população estável de células que respondem à terapia para evitar a liberação competitiva e suprimir a proliferação do fenótipo resistente (Kam *et al.* 2014).

F Bioprospecção, Biodiversidade e Bioeconomia

A bioprospecção de plantas, animais e fungos refere-se ao estudo sistemático e exploratório dos organismos que tem por objetivo identificar compostos bioativos e biomoléculas de interesse econômico e científico (El-Sayed *et al.*, 2022). Plantas e fungos produzem uma variedade de compostos químicos como parte de suas defesas naturais contra patógenos e predadores (Künzler, 2018; Tikun, 2020). Alguns desses compostos podem ter propriedades que afetam as células cancerígenas, inibindo seu crescimento, induzindo apoptose (morte celular programada) ou interrompendo processos celulares que são essenciais para a proliferação do câncer (Chaudhry *et al.*, 2022; Wani *et al.*, 2023).

Essa prática se enquadra no âmbito da bioeconomia, que envolve a utilização sustentável dos recursos biológicos para a produção de bens, serviços e conhecimento, contribuindo para o desenvolvimento econômico e a conservação da biodiversidade. As autoridades governamentais e as entidades empresariais necessitam adotar estratégias que conduzam a uma reorientação das práticas, visando assegurar a preservação e a exploração ecologicamente equilibrada dos recursos naturais, assim como destacado por Aguilar; Twardowski; Wohlgemuth, 2019, Kurnaz & Kurnaz, 2021 e Anifowose *et al.* 2022. Esta reorientação deve ser encarada como um componente intrínseco à realização abrangente dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) (Stephenson e Damerell, 2022).

É importante ressaltar que a bioprospecção é uma área de pesquisa complexa e demorada e nem todos os compostos bioativos identificados em plantas, animais e fungos são automaticamente transformados em tratamentos eficazes contra o câncer (Almeida *et al.*, 2022; Gupta *et al.*, 2023). No entanto, essa abordagem oferece uma fonte valiosa de potenciais candidatos a fármacos e pode contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos tóxicas contra o câncer, assim como salientado em diversos estudos tais como Evidente *et al.* 2014, Wu *et al.* 2014, Costa-Lotuf *et al.* 2022, How *et al.* 2022, Silva *et al.* 2022 e Zhao; Chk Zhang, 2022. Outrossim, neste projeto de pesquisa utilizaremos a Bioinformática, a Biologia de Sistemas e *Docking Molecular* de forma a acelerar este tempo de desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos mantendo a qualidade do processo e do produto (protótipo de fármaco).

9.1 Grau de maturidade da tecnologia a ser desenvolvida

A proposta de pesquisa apresentada neste projeto está orientada à superação do chamado *vale da morte* entre a pesquisa básica e aplicada, com o objetivo de alcançar níveis de maturidade tecnológica entre TRL 6 e TRL 7, através da integração metodológica baseada em uma perspectiva translacional, ou seja, visamos: i) Propor uma plataforma experimental de *“drug discovery”* em cultivo 2D para esferoides fornecendo entendimento de resistência à resposta aos compostos; ii) Verificar o potencial de extratos tradicionais, como tinturas, assim como avaliar o potencial de fracionamento para aquisição de compostos líderes integrando-se dados multiômicos; iii) Estruturar uma estratégia computacional e experimental de rastreamento de novos compostos com potencial farmacêutico sustentados em valores de bioeconomia verde e economia circular; e iv) Formalizar uma proposta de estudo integrado de etapas computacionais, bioprospectivas, pré-clínicas e de prototipagem para escalonamento industrial. Dessa maneira, a maturidade tecnológica do projeto atingirá o desenvolvimento de produtos patenteáveis e produções científicas (unindo ensino, pesquisa e extensão).

O câncer é a segunda causa de morte por doença no Brasil e, devido à sua agressividade, novos tratamentos eficazes são necessários. A biodiversidade brasileira é uma rica fonte natural de moléculas bioativas com potencial antitumoral. O estudo da biodiversidade e seus processos biológicos no nível estrutural

associado ao avanço da Bioinformática, torna possível novas estratégias de seleção de moléculas bioativas e a previsão *in silico* de funções capazes de auxiliar no combate ao câncer, como ações anti-angiogênicas, anti-proliferativas e pró-apoptóticas. A principal inovação deste projeto é buscar novos compostos bioativos de forma sustentável para o tratamento e reversão da resistência tumoral do câncer de mama. Pretende-se desenvolver fármacos antineoplásicos que possam tratar a resistência tumoral, com possível futura incorporação dos resultados no sistema público de saúde, cooperando com a gestão e atenção em saúde no Brasil. O rastreamento de célula única será usado na bioprospecção, com enfoque em bioeconomia, visando obter fármacos candidatos para futura terapia adaptativa em Oncologia, visando reunir em próximas etapas futuras os dados clínicos e moleculares, auxiliando a resolver este problema de saúde pública do SUS.

A equipe do projeto é formada por professores e pesquisadores altamente qualificados e com sólida experiência em oncologia, farmacologia, química, biologia e medicina com atividades de pesquisas científicas em pleno desenvolvimento. Os grupos de pesquisa desses pesquisadores são constituídos por alunos vinculados aos programas de iniciação científica (IC) e, também, a diversos programas de pós-graduação (Mestrado e Doutorado) da UFES. Outrossim, este estudo evidenciará uma integração de diversas áreas: Genética (2.02.00.00-5), Ciência da computação (1.03.00.00-7)/Metodologia e Técnicas da Computação (1.03.03.00-6), Morfologia (2.06.00.00-3), Fisiologia (2.07.00.00-8), Bioquímica (2.08.00.00-2), Farmacologia (2.10.00.00-0) e Medicina (4.00.00.00-6). Sobre as habilidades e competências dos pesquisadores que desenvolverão este projeto, destacamos que esta equipe é composta por renomados pesquisadores mestres e doutores com experiência nas áreas de ciências da vida, saúde, exatas e da terra e possuem em torno de mais de 2000 publicações (ao reunir os colaboradores principais deste projeto) e que são Bolsistas de Produtividade em Pesquisa do CNPq, mais de 60 patentes e/ou programas computacionais, mais de 40 livros completos publicados e diversos prêmios e títulos. Logo, a equipe possui *expertise* para o desenvolvimento do referido projeto de pesquisa.

Nos últimos 2 anos a coordenadora Profa. Dra. Débora Dummer Meira produziu 88 publicações, sendo 33 delas artigos completos, 7 livros completos (nacionais e internacionais) e 46 capítulos de livros completos (nacionais e internacionais). Dentre os principais trabalhos anteriores da coordenadora Profa. Dra. Débora Dummer Meira e equipe que guardam correlação com este projeto, destaca-se:

- MEIRA, D. D. et al. Clotrimazol decreases human breast cancer cell viability through alterations in cytoskeleton-associated glycolytic enzymes. **Molecular Genetics and Metabolism**, USA, v. 84, p. 354-362, 2005.
- MEIRA, D. D. et al. Combination of Cetuximab with Cisplatin and Radiation Therapy may have useful applications for the treatment of cervical cancer. **European Journal of Cancer**, v. 45, p. 88-88, 2009.
- MEIRA, D. D. et al. Different antiproliferative effects of matuzumab and cetuximab in A431 cells are associated with persistent activity of the MAPK pathway. **European Journal of Cancer**, v. 45, p. 1265-1273, 2009.
- MEIRA, D. D. et al. Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanisms of sensitisation of cervical cancer cells. **British Journal of Cancer**, v. 101, p. 782-791, 2009.
- ARNDT, Juliane & MEIRA, DEBORA DUMMER. Terapias alvo atualmente utilizadas para o tratamento do câncer de pulmão. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, v. 49, p. 30-36, 2012.
- MEIRA, DÉBORA DUMMER et al. Serum albumin and vascular endothelial growth factor in epithelial

- ovarian cancer: looking at adnexal tumor drainage. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 283, p. 855-859, 2011.
- MEIRA, DEBORA D et al. Efficient Blockade of Akt signalling is a determinant factor to overcome resistance to Matuzumab. **Molecular Cancer**, v. 10, p. 151-158, 2011.
 - NEVES REBELLO ALVES, LYVIA; DUMMER MEIRA, DÉBORA et al. Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End. **Genes**, v.14, p.1364, 2023. [doi:10.3390/genes14071364].
 - ALMEIDA, V. H.; FERREIRA, C. G.; MEIRA, D. D. Novos Fármacos com Alvo Molecular Definido. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, v. 48, p. 183- 190, 2011.
 - MEIRA, DÉBORA DUMMER et al. Peritoneal VEGF burden as a predictor of cytoreductive surgery outcome in women with epithelial ovarian cancer. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 109, p. 113-117, 2010.
 - OLIVEIRA, J. D. V.; ALVES DALMONTE, C.; MEIRA, D. D. Avaliação da sobrevida e qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 1, p. 6-11, 2010.
 - MEIRA, DÉBORA DUMMER et al. Evolução da capacidade regenerativa aplicada à saúde humana: uma breve revisão. **Europub Journal of Health Research**, v.3, p.502 - 508, 2022.
 - GARCIA, F. M.; BESSA, B. G. O.; SANTOS, E. V. W.; PEREIRA, J. D. P.; ALVES, L. N. R.; VIANNA, L. A.; CASOTTI, M. C.; TRABACH, R. S. R.; STANGE, V. S.; MEIRA, DÉBORA DUMMER; LOURO, D. Forensic Applications of Markers Present on the X Chromosome. **Genes**, v.13, p.1597 - 1608, 2022.
 - MEIRA, DÉBORA DUMMER et al. Interseções entre microbioma, evolução epigenética e imunologia frente às inovações em terapias aplicadas ao tratamento do Câncer. **Europub Journal of Health Research**, v.3, p.493 - 501, 2022.
 - SALES, MARIA DIANA CERQUEIRA; RUAS, FABIANA GOMES; SALES, MARINA CERQUEIRA; CASOTTI, MATHEUS CORREIA; VENTURA, JOSÉ AIRES; MEIRA, DÉBORA DUMMER. MOTHER TINCTURE OF DIFFERENT GENOTYPES OF SCHINUS TEREBINTHIFOLIA RADDI: NEW INSIGHTS FOR BIOTECHNOLOGICAL INNOVATION IN THE OPTIMIZATION OF EXTRACTION METHOD AND PHYTOCHEMICAL ANALYSIS. **International Journal of Biological and Natural Sciences**, v.2, p.12 - 20, 2022.
 - MEIRA, DÉBORA DUMMER et al. Regeneração de corpo inteiro (WBR) e suas potenciais aplicações na saúde humana: uma revisão da literatura. **Europub Journal of Health Research**, v.3, p.459 - 465, 2022.
 - ALMEIDA, V. H.; MELO, A.; MEIRA, D. D. Radiotherapy modulates expression of EGFR, ERCC1 and p53 in cervical cancer. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** (on line), v.51, p.1 - 10, 2018.
 - SALES, M. D. C.; COSTA, H. B.; FERNANDES, P. M. B.; VENTURA, J. A.; MEIRA, D. D. Antifungal activity of plant extracts with potential to control plant pathogens in pineapple. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.6, p.26 - 31, 2016.
 - CASOTTI, MATHEUS CORREIA; MEIRA, DÉBORA DUMMER et al. Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success. **Genes**, v.14, p.801, 2023. Home page: [doi:10.3390/genes14040801].
 - CASOTTI, MATHEUS CORREIA; MEIRA, DÉBORA DUMMER et al. Translational Bioinformatics

- Applied to the Study of Complex Diseases. **Genes**. v.14, p.419, 2023. Home page: [https://www.mdpi.com/2073-4425/14/2/419#]. [doi:10.3390/genes14020419].
- MEIRA, DÉBORA DUMMER *et al.* Physical-chemical and microscopic characterization of bee honey (*Apis mellifera* L.) produced in Pernambuco and sold in the Metropolitan Region of Recife, Brazil. **Concilium (English Language Edition)**. v.23, p.200 - 215, 2023. [doi:10.53660/clm-1492-231265].
 - KOH, Clara WT *et al.* STAGEs: A web-based tool that integrates data visualization and pathway enrichment analysis for gene expression studies. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 7135, 2023.
 - RAUBER, Thomas Walter *et al.* An experimental methodology to evaluate machine learning methods for fault diagnosis based on vibration signals. *Expert Systems with Applications*, v. 167, p. 114022, 2021.
 - REIS, Raquel Silva dos *et al.* Hypermethylation status of DAPK, MGMT and RUNX3 in HPV negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Genetics and Molecular Biology**, v. 43, 2020. (Artigo Original)
 - MEIRA, Débora D. *et al.* Targeted cancer therapy: The future of drug combinations. In: **Novel Sensitizing Agents for Therapeutic Anti-EGFR Antibodies**. Academic Press, 2023. p. 189-217. (Artigo de Revisão)
 - FERREIRA, Paulo Michel Pinheiro *et al.* Preclinical anticancer effectiveness of a fraction from *Casearia sylvestris* and its component Casearin X: in vivo and ex vivo methods and microscopy examinations. **Journal of ethnopharmacology**, v. 186, p. 270-279, 2016.
 - SANTOS, Nathalia Leal *et al.* Tumor-derived extracellular vesicles: modulation of cellular functional dynamics in tumor microenvironment and its clinical implications. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 9, p. 737449, 2021.
 - CAVALHEIRO, Vitor J. *et al.* Unraveling the peripheral and local role of inflammatory cytokines in glioblastoma survival. **Cytokine**, v. 161, p. 156059, 2023.
 - MONT'ALVERNE, Francisco José Arruda *et al.* Management of acute stroke and urgent neurointerventional procedures during COVID-19 pandemic: recommendations on the Department on Cerebrovascular Diseases of the Brazilian Academy of Neurology, Brazilian Society of Cerebrovascular Diseases and Brazilian Society of Neuroradiology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, p. 440-449, 2020.
 - HONORATO, Jessica R. *et al.* Role of Sonic hedgehog signaling in cell cycle, oxidative stress, and autophagy of temozolomide resistant glioblastoma. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 4, p. 3798-3814, 2020.
 - MURIITHI, Wanjiru *et al.* ABC transporters and the hallmarks of cancer: roles in cancer aggressiveness beyond multidrug resistance. **Cancer biology & medicine**, v. 17, n. 2, p. 253, 2020.
 - CLEMENTINO-NETO, José *et al.* In vitro antitumor activity of dialkylamine-1, 4-naphthoquinone toward human glioblastoma multiforme Cells. **New Journal of Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4587-4602, 2022.
 - DUTRA, Jean Carlos Vencioneck *et al.* Fruiting increases total content of flavonoids and antiproliferative effects of *Cereus jamacaru* DC cladodes in sarcoma 180 cells in vitro. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 9, n. 2, p. 66, 2019.
 - FELETI, Sula MV *et al.* Phytochemical screening, antioxidant, anti-cytotoxic and anticancer effects of *Galinsoga parviflora* and *Vernonia polyanthes* (asteraceae) extracts. **Int. J. Res. Granthaalayah**, v. 10, p. 84-98, 2020.

- DUTRA, Jean Carlos Vencioneck et al. In Vitro Antioxidant, Anticancer and Anti-cytotoxic Activity of Lippia alba. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 10, p. 256-262, 2022.
- GARCÍA, María Fernanda et al. Synthesis of hydrophilic HYNIC-[1, 2, 4, 5] tetrazine conjugates and their use in antibody pretargeting with ^{99m}Tc. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 16, n. 20, p. 5275-5285, 2018.
- RUBIM DE SANTANA, Priscila Ivo et al. Complete chemical shift assignment and molecular modeling studies of two chromene derivatives as potential leads for new anticancer drugs. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 39, n. 15, p. 5498-5508, 2021.
- COSTA, Tainara LG et al. Combined computational and experimental study about the incorporation of phosphorus into the structure of graphene oxide. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 25, n. 10, p. 6927-6943, 2023.
- RIBEIRO, R. I. M. A. et al. Uso combinado de matteucinol extraído da miconia chamissois e o quimioterápico temozolamida como antitumoral em tumores do sistema nervoso central. 2023. Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR0202301004, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 24/05/2023 (Patente)
- PETTAN-BREWER, Christina et al. From the approach to the concept: one health in Latin America. Experiences and perspectives in Brazil, Chile, and Colombia. **Frontiers in public health**, v. 9, p. 687110, 2021.
- VICENTE, Creuza Rachel et al. The Joint Initiative for Teaching and Learning on Global Health Challenges and One Health experience on implementing an online collaborative course. **One Health**, v. 15, p. 100409, 2022.
- FERREIRA, Mariana Abou Mourad et al. Impact of climate change on public health in Brazil. **Public Health Challenges**, v. 2, n. 1, p. e62, 2023.
- FREITAS ROCHA, Victor; VAREJÃO, Flávio Miguel; SEGATTO, Marcelo Eduardo Vieira. Ensemble of classifier chains and decision templates for multi-label classification. **Knowledge and Information Systems**, p. 1-21, 2022.
- NETTO, Ovídio R. Tucunduva et al. Statistical analyses of 10 short tandem repeat loci in Brazilian populations from Porto Velho City, Rondonia State for forensic purposes. **Forensic Science International: Genetics Supplement Series**, v. 1, n. 1, p. 375-377, 2008.
- KÖKSAL, Zehra et al. Testing the Ion AmpliSeq™ HID Y-SNP Research Panel v1 for performance and resolution in admixed South Americans of haplogroup Q. **Forensic Science International: Genetics**, v. 59, p. 102708, 2022.
- CAMACHO, Ximena et al. ^{99m}Technetium-or Cy7-labeled fab (tocilizumab) as potential multiple myeloma imaging agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 21, n. 14, p. 1883-1893, 2021.
- LECOT, Nicole et al. Development of fluorescent-and radio-traceable T1307-polymeric micelles as biomedical agents for cancer diagnosis: Biodistribution on 4T1 tumor-bearing mice. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, 2022.
- CAMACHO, Ximena et al. ^{99m}Technetium-or Cy7-labeled fab (tocilizumab) as potential multiple myeloma imaging agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 21, n. 14, p. 1883-1893, 2021.

- PEREIRA, María Pía et al. Radiosynthesis and validation of [18F] fluoroestradiol in a Synthra plus research platform for use in routine clinical practice. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 65, n. 10-11, p. 292-297, 2022.
- FORT, Rafael Sebastián et al. Isolation and structural characterization of bioactive molecules on prostate cancer from Mayan traditional medicinal plants. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 3, p. 78, 2018.
- AGUILERA, Elena et al. Preclinical Studies and Drug Combination of Low-Cost Molecules for Chagas Disease. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 1, p. 20, 2022.
- BORGO, Jimena et al. Anti-Trypanosoma cruzi Properties of Sesquiterpene Lactones Isolated from Stevia spp.: In Vitro and In Silico Studies. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 647, 2023.
- RECALDE, Tamara Soledad Frontanilla; ABENTE, Santiago Gómez. Reglamentación del ejercicio profesional en medicina y odontología en paraguay: una necesidad de salud pública. **Revista Brasileira de Odontologia Legal**, v. 5, n. 3, 2018.
- FRONTANILLA, Tamara Soledad et al. Open-Access Worldwide Population STR Database Constructed Using High-Coverage Massively Parallel Sequencing Data Obtained from the 1000 Genomes Project. **Genes**, v. 13, n. 12, p. 2205, 2022.

Sobre o âmbito internacional, destacamos que a equipe deste projeto provém de colaborações internacionais duradouras (Aguiar, V; Gutierrez-Arcelus, M; Lam, A; Miller, D; Nielsen, R; Ruppert, M; Schmidt, S; Sood, A; Stur, E; Wells, J) e podem ser observadas inúmeras publicações nas áreas oncológica e computacional (10.1007/s11033-010-0440-4; 10.1111/trf.16153; 10.1016/j.isci.2022.103922; 10.1101/2023.03.14.23287257; 10.1186/s12885-020-6608-y; 10.1089/gtmb.2017.0180; 10.1007/978-1-0716-0327-7_7), especialmente 10.1016/j.fsigen.2015.05.005 e os artigos do integrante internacional Dr. Kuan (10.1038/s41598-022-17104-3; 10.1038/s41598-023-34163-2).

Sobre a infraestrutura do NGHM, destacamos que o mesmo possui equipamentos e estrutura para o desenvolvimento desta pesquisa. O Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) comporta um conjunto de 5 laboratórios e possui infraestrutura adequada ao desenvolvimento deste projeto. Ele evoluiu a partir do antigo Serviço de Aconselhamento Genético da UFES (criado há 30 anos) e conta com: Sequenciadores (NGS *MiSeq/Illumina; Abi Prism 3500 Genetic Analyzer/ThermoFisher*), termocicladores para vários tipos de PCR *nanodrop*, centrífugas, balanças de precisão, autoclaves, cubas de eletroforese, transiluminador, sala completa de cultura celular, sistema de água ultrapura e ambiente computacional. Além disso, contamos com a estrutura de todos os laboratórios dos parceiros e instituições veiculadas a este projeto de pesquisa. Os códigos de cadastro dos sequenciadores na Plataforma Nacional de Infraestrutura de Pesquisa (PNIPE/MCTI) são: CodW626IT/22 (*Sequenciador Abi Prism 3500 Genetic Analyzer, ThermoFisher*) e CodO8B99G/22 (*MiSeq System, Illumina*).

Referente ao grau de maturidade deste projeto, destaca-se:

Sustentabilidade Financeira do Projeto: Salientamos que este projeto de pesquisa é um estudo muito importante para o estado do Espírito Santo e para o Brasil e possui estrutura para ser estendido por mais de 12 meses. Logo, o investimento financeiro que a Vale poderá retornar muitos produtos valiosos e poderá continuar após este período tendo resultados que gerará recursos, prestação de serviços, assim como fomentos de agências públicas como FAPES e CNPq, além da formação de pesquisadores com *expertise* em Bioprospecção.

de candidatos a fármacos antineoplásicos.

Sustentabilidade, Bioeconomia e Bioprospecção: A inovação desta proposta está centrada na busca por potenciais compostos bioativos/candidatos a fármacos que atuem de forma sinérgica, segundo uma perspectiva bioprospectiva, bioeconômica e sustentável da biodiversidade nacional, contra a resistência tumoral seguindo um plano terapêutico adaptativo, personalizado, holístico e com rastreamento a nível de célula única, prezando por uma formulação farmacêutica de alcance ao CM, mas expansível a diferentes tumores agressivos. Para tanto, ocorrerá a ampliação de abordagens bioprospectivas sobre a biodiversidade nacional que estejam continuamente sendo acompanhadas às técnicas de extração e manejo segundo um princípio sustentável. Ademais, melhorias na saúde significarão melhores redistribuições do capital para demandas críticas ambientais. Em paralelo, um incentivo ao uso de substâncias naturais significará uma melhoria das relações entre homem-natureza salientando a necessidade de um equilíbrio ecossistêmico entre fonte de produtos naturais valiosos a tratamentos de doenças e um retorno com abordagens sustentáveis não agressivas ao meio ambiente, ou seja, conscientização baseada no retorno vantajoso em saúde por meio de um ambiente bem cuidado. Em complemento, uma abordagem racional para garimpar modelos de fármacos da biodiversidade nacional (bioprospecção) somado com a substituição de insumos tradicionais por itens cuja produção respeita os ecossistemas (bioeconomia) proporciona uma garantia de uma vida saudável e promover o bem-estar físico, mental e social (Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, ODS-3), resultando em uma preservação ambiental frente a um aumento de produtividade ecossistemicamente equilibrada.

Aplicabilidade para o SUS: Este projeto visa a aquisição de um protótipo de fármaco (MVP) para a implantação de novas terapias antineoplásicas no Brasil, e desenvolver um seguimento farmacoterapêutico do paciente para avaliar determinantes de resistência tumoral no CM incorporando inovações diretamente aplicáveis à atenção primária à saúde (APS) por compor um conjunto de ações coletivas de saúde, agindo na prevenção de agravos, no diagnóstico, no tratamento, e na reabilitação, com o objetivo de desenvolver uma atenção integral que impacte positivamente na situação de saúde das coletividades, como salienta o Ministério da Saúde. Assim como a incorporação direta nas políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), tais como, Políticas Gerais de Promoção, Proteção e Recuperação da Saúde (Política Nacional de Promoção da Saúde - PNPS, Política Nacional de Vigilância em Saúde, Política Nacional de Plantas Medicinerais e Fitoterápicos e a Política Nacional de Educação Popular em Saúde - PNEPS-SUS), Políticas de Controle de Doenças e Enfrentamento de Agravos de Saúde (Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer - PNPPC), Políticas Voltadas à Saúde de Segmentos Populacionais, Políticas de Promoção da Equidade em Saúde, Políticas Gerais de Organização da Atenção à Saúde (Política Nacional de Atenção Básica - PNAB), Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC, Política Nacional de Medicamentos - PNM- e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica - PNAF).

10. RISCOS (projeto, tecnológico, marcos regulatórios, etc)

Em síntese, todas as etapas desta pesquisa serão realizadas com controle de qualidade dos pontos de vista acadêmico, industrial e comercial. Cuidados específicos serão realizados em relação ao armazenamento, manuseio e descarte apropriados das substâncias químicas utilizadas, sempre em respeito às regulamentações vigentes, cuidando para a não produção de resíduos. Para que um projeto tenha êxito é necessário que todas as etapas sejam rigorosamente executadas segundo o cronograma proposto, desta maneira, os executores

lançarão relatórios periodicamente online, num sistema tipo "Google docs", para que todos os membros da equipe tenham acesso. Do ponto de vista gerencial, o projeto vai contar com pesquisadores, alunos e técnicos para operar os equipamentos e a gestão financeira será feita em parceria com a direção da UFES, num mecanismo já consolidado e de sucesso comprovado. Os profissionais envolvidos serão capacitados com cursos e material bibliográfico relacionado às metodologias empregadas. A busca pelo contorno destas dificuldades será por meio de consulta a pesquisadores de outros estados, de bibliografia científica e apoio de laboratórios colaboradores. Conforme se trata de uma linha de pesquisa que os pesquisadores do NCHM têm experiência, acredita-se que a maior parte dos desafios será resolvida em tempo hábil. Dessa forma, a presente proposta apresenta riscos mínimos para sua execução quanto a infraestrutura e domínio de técnicas. Sobre a forma de gestão serão realizadas reuniões semanais dentro dos departamentos e reuniões quinzenais entre os grupos, sendo que será necessária a apresentação de relatório mensal contendo as informações obtidas/discutidas no período. Nas reuniões mensais, será feito um checklist para que seja avaliado se todas as programações foram corretamente cumpridas. Além disso, as reuniões serão realizadas para discutir os problemas relacionados ao projeto e como melhor solucioná-los em tempo hábil e que não atrapalhe o cronograma de atividades proposto. Quanto aos riscos associados às etapas de bioprospecção, será desenvolvida uma Pré-Unidade de *Screening* (US): Unidade capaz de testar diversos compostos naturais de maneira rápida. A Pré-US também permite a utilização de ensaios enzimáticos, celulares e microbiológicos. Os ensaios utilizados para a triagem de moléculas com potencial ação antineoplásica serão realizados em linhagens de células tumorais de CM. E terá as seguintes características:

- Investigar através de bioinformática/biologia de sistemas a grande diversidade de plantas medicinais/produtos naturais, como possíveis moduladores da resposta tumoral;
- Determinar alvos biológicos específicos para a ação de cada nova molécula, evitando assim as reações adversas tão comumente observadas com a utilização de quimioterápicos.
- Desenvolver Tecnologias Sustentáveis e Disruptivas (conceito SAÚDE 4.0) na P, D & Inovação buscando Inovação em Bioinsumos estratégicos (Extratos, Tinturas e Óleos vegetais e Essenciais), incluindo sua prototipagem e proposta de aplicabilidade em ambiente operacional para ampliação do conceito de acesso à Saúde de qualidade aos pacientes oncológicos;
- Avaliação, seleção e caracterização de plantas de interesse da Reserva Natural Vale selecionadas pelo Programa de Bioinformática/Biologia de sistemas (Bioprospecção *in silico*) e da Fitoquímica de Produtos Naturais, propostos neste projeto de pesquisa.

A partir da implantação das iniciativas acima descritas e da capacitação da instituição será viável a expansão e consolidação do Programa de Desenvolvimento de Medicamentos da UFES através de investimento em infraestrutura e capacitação de seus profissionais e é nesse contexto que se insere o projeto aqui apresentado. Além disso, contamos com o HUCAM, HSRC e HEC que poderão desenvolver os estudos clínicos posteriores e parcerias na área de pesquisa translacional. Outro risco poderá ser problemas no armazenamento e manipulação dos dados computacionais e as ações em resposta ao risco serão a compra de CPUs ou notebooks com hardware, HD externo, *Clusters* e etc. Sobre o conflito de interesses (pois os projetos que possam gerar resultados potencialmente objeto de patente de invenção deverão ter manifestado explicitamente o interesse na restrição de acesso na ocasião da submissão do projeto): conforme nosso projeto de pesquisa gerará, no todo ou em parte, resultado potencialmente objeto de patente de invenção.

manifestamos explicitamente o interesse na restrição de acesso na submissão deste projeto de pesquisa.

A Pré-US também permite a utilização de ensaios enzimáticos, celulares e microbiológicos. Os ensaios utilizados para a triagem de moléculas com potencial ação antineoplásica serão realizados em linhagens de CM:

- Ensaios de proliferação/viabilidade celular (através das técnicas de MTT convencional, *single-cell MTT* e Ensaio Clonogênico).

E futuramente, demandar-se-ão de outros ensaios para confirmações da acurácia dos resultados alcançados, tais como:

- Ensaios para avaliação da Atividade Antioxidante (através das técnicas de DPPH e ABTS);
- Ensaios de microscopia e de Biologia Molecular.

11. Objetivos

11.1 Geral

Realizar a aplicação biotecnológica e farmacêutica dos produtos naturais obtidos da Reserva Natural Vale para o tratamento do câncer.

11.2 Específicos

Previsto para 2025/2026 (ANO 1)

- Implementar e padronizar um protocolo que combine métodos *in silico* e *in vitro* para a seleção preliminar de moléculas bioativas com potencial antineoplásico, utilizando espécies medicinais da Reserva Natural Vale;
- Utilizar ferramentas de bioinformática para construir redes de interação proteína-proteína e mapear as vias biológicas moduladas pelos compostos bioativos, com o objetivo de identificar potenciais biomarcadores associados à resposta ao estresse e resistência tumoral;
- Realizar a análise fitoquímica dos extratos, empregando técnicas cromatográficas e espectrométricas, a fim de estabelecer perfis químicos e identificar compostos líderes com funcionalidade para atuação em polvos biológicos;
- Testar, em linhagens celulares de câncer de mama, a eficácia dos compostos identificados por meio de ensaios de viabilidade (MTT/scMTT) e clonogenicidade, correlacionando os resultados com possíveis mecanismos de resistência tumoral e resposta ao estresse tumoral, prezando pela modulação adaptativa dessa resposta;
- Capacitar e promover um intercâmbio técnico-científico por meio de ações de extensão para profissionais de saúde, estudantes do ensino básico e superior, pesquisadores e para a sociedade em geral, fortalecendo a formação em Biotecnologia, Bioprospecção e Bioeconomia e Saúde Única, e incentivando a integração e o intercâmbio entre as instituições envolvidas.

Previsto para 2026/2027 (ANO 2)

- Estabelecer um *workflow* completo de etapa experimental custo-efetiva com resultados 2D, de triagem inicial

biológica, acrescidos de aperfeiçoamento para cultivo de esferoides 3D, aplicando ensaios de validação (como de viabilidade, clonogenicidade, antioxidante e moleculares para testar compostos prioritizados e verificar resistência tumoral);

- Aplicar protocolos estabelecidos, conforme resultados iniciais, para modular respostas aos estresses terapêuticos e mecanismos de resistência de forma experimental, visando reverter/resensibilizar células tumorais resistentes (modulação adaptativa), e estruturar estratégias computacionais de previsão;
- Integrar multi-ômica sistêmica com base em resultados obtidos da química analítica, realizando comparações com dados públicos para formalizar um banco de dados voltado à destacar assinaturas, perfis e biomarcadores transversais para mapear aplicações terapêuticas dos compostos analisados;
- Implementar um pipeline integrado *in silico* de baixo custo para priorização de bioativos, desenvolvido em etapas prévias, combinando modelagem, análise de rede farmacológica para produção de uma biblioteca priorizada para triagem experimental;
- Estruturar uma prototipagem com relatórios prévios acerca da capacidade de translacionar dados científicos, inicialmente obtidos sob uma perspectiva sustentável e de Saúde Única, para a sociedade, visando identificar formas de produzir protótipos de bioinsumos por métodos verdes escaláveis, geradores de valor local circular, e capazes de serem integrados ao SUS;
- Expandir tipos de ações de extensão, com base em retornos de resultados iniciais de eventos realizados, visando adicionar oficinas de produção de xaropes, jardins medicinais e webdocumentário de maneira integrada com Reserva Natural Vale (RNV), Parque Botânico da Vale, Casa Rosa/Associação Feminina de Educação e Combate ao Câncer/Hospital Santa Rita de Cássia (AFECC-HSRC), outras instituições de ensino e comunidades.

12. Grau de inovação do projeto

A principal inovação é rastrear novos compostos antineoplásicos de forma sustentável, aplicando estratégias holísticas e direcionadas para o tratamento e realizar a pré-prototipagem de formulações antineoplásicas para o tratamento do câncer e reversão da resistência tumoral com uma aplicação biotecnológica direta ao tratamento personalizado no SUS, com inovação de produto e inovação de processo no seguimento terapêutico em Oncologia para tratar pacientes acometidos por CM. Desenvolver tecnologias sustentáveis e disruptivas (conceito SAÚDE 4.0) na P, D & I buscando inovação em bioinsumos estratégicos (extratos, tinturas e óleos vegetais e essenciais) para as espécies selecionadas e proposta de aplicação em ambiente operacional para ampliação do conceito de acesso à Saúde de qualidade aos pacientes oncológicos. Identificar biomarcadores que poderão ser utilizados para direcionar o tratamento e a reversão da resistência tumoral do CM. Espera-se expandir a utilização das plantas medicinais e outras fontes de compostos bioativos, de maneira a suprir a demanda de matéria-prima de boa qualidade para aplicação na indústria Farmacêutica e Agrícola local e possibilitar que o Brasil se lance no cenário internacional quanto à competitividade na cadeia produtiva de plantas medicinais e outras fontes de bioativos. Esta demanda atende

às recomendações das políticas do setor de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: Portaria Ministerial MS/GM/N.971/2006, que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, e, Decreto N.5.813/2006, que aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Ambas as políticas incentivam a P, D & I com relação ao uso de plantas medicinais/fitoterápicos, priorizando a biodiversidade do País a partir de fontes renováveis.

12.1 Justificativa

A empresa Vale é uma das maiores mineradoras do mundo e tem alcance mundial, assim como a importante presença em mais de 20 países, perpassando por atuações em logística, por meio das ferrovias, portos e terminais, em energia e em siderurgia. A Vale possui uma perspectiva integrada quanto às ações sociais, ambientais e sustentáveis, continuamente renovada por diversos projetos apoiados como destaca o Instituto Tecnológico Vale. Assim, mesmo considerada uma das maiores mineradoras, há um enfoque sobre a sustentabilidade que se sobrepõe a outras empresas.

Imerso sobre a sustentabilidade como um dos pilares estruturantes da Vale, no Brasil, dentre diversas iniciativas colaborativas entre vários grupos de pesquisa, a empresa Vale quanto mineradora também representa uma ponte crucial para avanços expressivos sobre a área da saúde, isto representável por meio de iniciativas que possam integrar o pilar da sustentabilidade junto às novas abordagens bioprospectivas e bioeconômicas sobre a biodiversidade brasileira, o que demonstra uma oportunidade única para encaminhar melhorias no setor da saúde.

Pretende-se utilizar abordagens inovadoras e integradas, fazendo uso de tecnologias modernas, na descoberta de novos fármacos, contribuindo para o intercâmbio, formação e aprimoramento técnico-científico de Recursos Humanos altamente qualificados em Biotecnologia e Educação aplicadas à Saúde Única, assim como, o desenvolvimento integrado e sustentável do sistema de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I) das instituições envolvidas/países integrantes de forma transdisciplinar. Agregar valor à formação/capacitação de pessoas e ao patrimônio genético dos países envolvidos, por meio da educação continuada, bioprospecção, identificação e desenvolvimento de protótipos de moléculas líderes na criação de fármacos inovadores, com ênfase na Saúde Única. Rastrear individualmente a resistência tumoral do CM, e, simultaneamente, promover a descoberta sustentável de novos fármacos antineoplásicos/biomarcadores, auxiliando a resolver este problema de saúde pública do SUS. Desenvolver-se-á uma abordagem de rastreamento de célula única visando aplicação bioprospectiva e bioeconômica quanto à obtenção de novos pré-fármacos úteis na terapia adaptativa à resistência tumoral. O desenvolvimento de medicamentos oncológicos irá agregar valor tecnológico ao país e contribuirá para a abertura de novos empregos no setor farmacêutico/científico/agrícola, estimulando o desenvolvimento da indústria biomédica nacional. Este é um estudo de ampla cobertura, rastreo, sequenciamento terapêutico e/ou diagnóstico de pacientes acometidos por CM, o que proporcionará melhores encaminhamentos terapêuticos e científicos quantos ao tratamento do câncer, poupando gastos com cirurgias e internações tendo impactos profundos no orçamento do SUS. Pretendemos desenvolver um produto promissor para tratar o câncer, uma vez que apesar dos grandes avanços tecnológicos, alguns pacientes desenvolvem resistência aos tratamentos e ainda não se tem opções terapêuticas para os mesmos.

Ademais, este projeto propõe novos caminhos para a elucidação da biodiversidade existente na Reserva Natural Vale acoplada à descoberta de inúmeros compostos bioativos críticos para aplicações no

tratamento oncológico, uma área com uma elevada demanda de tratamentos mais integrados e personalizados com abordagens farmacológicas com poucos efeitos colaterais.

Esse projeto incluirá uma análise profunda acerca das estratégias capazes de ultrapassar a resistência tumoral, prevendo melhorias sobre a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes personalizando o tratamento ao considerar a evolução tumoral, limitando danos colaterais provindos de sequelas de terapias agressivas e inovando sobre o mecanismo da resposta ao estresse terapêutico e reversão da resistência tumoral, sendo esta última amplamente correlacionada às PGCCs/MNGCs, conforme descrito por Erenpreisa *et al.* (10.1016/j.semcancer.2020.12.009), Liu, Erenpreisa e Sikora (10.1016/j.semcancer.2021.10.006) e Was *et al.* (10.1016/j.semcancer.2021.03.003).

O alcance das colaborações com grupos de pesquisa da área da saúde humana, confere uma estratégia, indiscutivelmente, valorosa para acessar novos patamares sobre a valorização da biodiversidade brasileira de forma sustentável pela Vale, como uma empresa pioneira e basal para futuros outros estudos da pesquisa biomédica, principalmente na área oncológica atrelada ao rastreio de novos compostos antineoplásicos. Para além, a Vale incorporará uma colaboração em um estudo altamente inovador no que tange aos tratamentos personalizados, precisos e integrados aos aspectos evolutivos do tumor perante a inclusão de novas terapias adaptativas capazes de suprir a demanda vigente dos fracassos dos tratamentos oncológicos convencionais, principalmente, por causa das faltas de associações com a presença das PGCCs.

Do mesmo modo, a base do conhecimento previsto para este projeto, incluirá a Vale em um cenário de grande competição mundial atrelado ao setor da saúde, segundo uma estratégia bioprospectiva sustentável baseado em uma bioeconomia regida por um sistema de economia circular e com controles robustos sobre a produção de desfechos ambientalmente e socialmente favoráveis, assim como incorporando um valor social e econômico à empresa e ao seu entorno.

13. Justificativa de Interesse

De acordo com as informações apresentadas anteriormente, independentemente do setor de origem da empresa Vale, os produtos e estratégias aqui pretendidos prevê a inclusão de princípios sustentáveis bioprospectivos e bioeconômicos sobre a biodiversidade que se encontra em reservas naturais sob controle da Vale, prezando pela descoberta de novos compostos bioativos capazes de atingir de maneira adaptativa a evolução tumoral. Proporcionando habilidades de controle à resistência e recidiva tumoral.

Este projeto prima pelo desenvolvimento de uma base tecnológica limpa na área da saúde e que não proporcione ações agressivas tanto ao meio ambiente quanto aos pacientes oncológicos. Ao mesmo tempo, novas colaborações poderão ser formadas imersas a uma grande diversidade da comunidade científica no mercado como um todo, prevendo-se novos caminhos para uma pesquisa biomédica cada vez mais holística integrada, personalizada e preventiva. Nesse sentido, este projeto de pesquisa apresenta alternativas ao tratamento convencional agressivo contra os tumores e uma mudança de paradigmas frente a metodologias e estratégias experimentais e terapêuticos visando uma abordagem de célula única e a heterogeneidade em cada célula em uma massa tumoral, principalmente focalizando nas células resistentes e PGCCs/MNGCs.

Além disso, o câncer é uma doença altamente agressiva em que ainda não dispomos de tratamentos efetivos, e, dessa maneira, este projeto de pesquisa é extremamente relevante para a área da saúde. Outrossim, este projeto gerará produtos patenteáveis e valorizará a Vale perante o mercado nacional e

internacional. Outrossim, fornecer uma medicação eficiente para tratar o câncer, assim como um tratamento de qualidade (em todas as esferas que o mesmo compreende) primando pela manutenção da dignidade e da qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo câncer é de suma importância e será um resultado a ser alcançado/conquistado.

Sabe-se que os cânceres de mama são provavelmente os mais temidos, visto que as sequelas dos mesmos são gravíssimas e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas se faz extremamente necessário. O desenvolvimento de novos fármacos é um processo complexo de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação que engloba diversas etapas e aplicaremos a Bioinformática/Biologia de Sistemas na seleção de plantas medicinais da Reserva Natural Vale e que serão de interesse ao SUS para o desenvolvimento de um protótipo a fármaco com atividade antineoplásica através da aplicação de Tecnologias disruptivas na P&D dos testes *in vitro*.

Desenvolver a Bioprospecção de novas terapias no CM através de redes integradas de proteína-proteína, sendo a Bioinformática uma ferramenta em busca de novos fármacos, é extremamente importante na área de Bioeconomia. Este projeto é extremamente relevante para o Espírito Santo, propiciando novas linhas de pesquisa em Oncologia, promovendo a integração de diversas instituições e favorecendo o treinamento de alunos que futuramente poderão seguir a carreira acadêmica. Finalmente, nosso alvo principal é unir a tradição à tecnologia de maneira a avançar no tratamento dos pacientes acometidos pelo CM e fornecer um protótipo de medicamento antineoplásico que reforcem as prerrogativas do Sistema Único de Saúde (SUS), que prima por oferecer aos cidadãos brasileiros o acesso integral, universal, de qualidade e gratuito aos serviços de saúde.

Finalmente, o resultado mais importante que esperamos obter é, realmente, enquanto grupo de pesquisadores envolvidos neste projeto, retornar à sociedade e, em especial às pessoas que sofrem com o câncer, o conhecimento que nos foi confiado de maneira a tornar mais branda a passagem por este momento tão delicado que os pacientes (assim como seus familiares) passam ao enfrentar esta doença tão difícil.

14. Metodologia de Pesquisa

14.1 Estudo computacional por Redes e *Docking* Molecular

As análises computacionais incluirão abordagem *in silico* (qualitativa/quantitativa), por curadoria manual, seguida da análise de dados de redes biológicas através de metodologia já padronizada pelo grupo em Casotti *et al.* (2022). A Curadoria manual, será feita por bancos de dados (Base de Dados do Herbário da RN/CVRD e da Base de Dados do Herbário da UFES/VIES), visando obter os principais proteínas/genes envolvidos com a resposta ao estresse em câncer de mama, câncer de pele e glioblastoma utilizando critérios de inclusão/exclusão e palavras-chave e, em seguida, utilizar-se-á *UNIPROT*, *STRING* e *Cytoscape* (e seus aplicativos: *StringApp*, *Network Analyzer*, *Cytohubba* e *CytoMaker*; e uma confiabilidade estatística de interação e FDR) para a construção, análise e interpretação funcional das redes de associações, objetivando alvos direcionáveis como biomarcadores. Para tanto, serão consideradas pontuação de confiança alta, dados experimentais da curadoria e os menores coeficientes de agrupamento (coeficiente de correlação de Pearson inferior a 0.5).

As estruturas tridimensionais das proteínas serão adquiridas através do servidor *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>), renderizadas e visualizadas com o programa *PyMol* (disponível para download em <https://pymol.org>), para a investigação de possíveis sítios de inibição. As estruturas tridimensionais dos ligantes

utilizados neste trabalho serão preparadas e otimizadas, utilizando-se a mecânica clássica, com o programa GHEMICAL (HASSINEN & PERÄKYLÄ, 2001) e o campo de forças TRIPOS 5.2 (SHIH & CHEN, 1995). Posteriormente, será feita a verificação do estado de protonação de cada ligante em pH 7,4, utilizando-se o programa MARVINSKETCH (gratuito e disponível para download em: <https://chemaxon.com/products/marvin>). Os ligantes serão submetidos a otimizações semi-empíricas, utilizando o programa MOPAC 2016 (STEWART, 2007) e o método PM7 (STEWART, 2007), com o objetivo de colocá-los com parâmetros de ligações, ângulos e ângulos de diedros o mais próximo possível dos valores experimentais. Após as otimizações semi-empíricas, as estruturas tridimensionais dos ligantes serão submetidas ao ACPYPE para a adição de cargas AM1-BCC (DA SILVA & VRANKEN, 2012), onde serão gerados os arquivos saída com extensão *.mol2, os quais poderão ser reconhecidos pelo programa de docagem molecular, o AUTODOCK VINA (TROTT & OLSON, 2010). Paralelamente ao preparo dos ligantes, cada receptor será visualizado e preparado com o pacote AUTODOCK TOOLS (MORRIS *et al.*, 2009), adicionando-se os hidrogênios polares, relevantes para a predição de interações inter e intramoleculares por ligações hidrogênio. Em seguida, para cada proteína, toda a estrutura da molécula será considerada para a realização da docagem molecular. Individualmente, cada uma delas será envolvida por uma caixa paralelepipedal, com micro-caixas (*small grid box*) separadas por 0,1 nm, para o cálculo da superfície potencial, necessária para a predição das interações eletrostáticas receptor-ligante. Desta forma, todos os parâmetros necessários para a realização da docagem molecular serão adicionados em um arquivo- texto (conf.txt), comportando a descrição completa para o receptor. Sendo a docagem molecular uma técnica estocástica, todos os cálculos serão executados 20 vezes, com extração dos 20 melhores resultados para cada ligante (400 por ligante), perfazendo um total de 1200 confôrmeros para cada um dos receptores. Dos 400 confôrmeros por ligante, será escolhido o que apresentar menor valor de DG de interação, ou seja, quanto mais negativo o valor encontrado, mais favorável será a interação receptor-ligante, termodinamicamente (PIETRALONGA *et al.*, 2015). Esta fase do trabalho será realizada para tratar basicamente das interações receptor-ligante, no computador, onde o ligante buscará por complementariedades eletrostática e de *van Der Waals*, sendo que o efeito do solvente será tratado implicitamente, através da constante dielétrica, além de uma esfera ou caixa que englobará o sistema de interesse.

Bioprospecção *In Silico* para Ensaios *In Vitro*

A bioprospecção moderna combina conhecimentos tradicionais das ciências biológicas com ferramentas computacionais que permitem explorar, de forma rápida e precisa, o potencial químico das espécies naturais. Em vez de testar cada planta ou composto diretamente no laboratório, processo demorado, caro e que exige grande quantidade de biomassa, a abordagem *in silico* utiliza bancos de dados, modelos matemáticos e algoritmos de inteligência artificial para prever quais organismos ou moléculas têm maior probabilidade de apresentar atividades terapêuticas relevantes.

Essa abordagem funciona como uma espécie de “triagem inteligente”: a partir de informações já publicadas na literatura, dados químicos conhecidos e padrões evolutivos entre espécies, o computador identifica quais plantas merecem prioridade nos testes experimentais. Isso reduz custos, otimiza tempo e direciona o trabalho laboratorial apenas para as alternativas mais promissoras.

No presente projeto, utilizaremos essa estratégia para selecionar espécies vegetais da Mata Atlântica do Espírito Santo que possam conter compostos com atividade citotóxica contra células de câncer de mama.

Para isso, integramos três dimensões principais:

- Conhecimento químico e biológico já descrito em bases de dados científicas;
- Ferramentas de mineração de textos, que extraem automaticamente informações relevantes de artigos e patentes;
- Modelos computacionais de previsão, capazes de estimar atividade biológica, similaridade estrutural e propriedades farmacológicas.

O resultado dessa integração é uma lista priorizada de espécies e compostos com maior potencial terapêutico, acompanhada de justificativas científicas e evidências que orientam, de maneira racional e eficiente, a etapa seguinte: a realização de ensaios pré-clínicos *in vitro*.

ETAPAS PRINCIPAIS

1) Definição do objetivo e escopo: nosso foco será realizar a bioprospecção *in silico* priorizando as espécies vegetais nativas da Reserva Natural Vale | Mata Atlântica do Espírito Santo com histórico ou potencial químico para produção de metabólitos citotóxicos. A seleção considerará famílias botânicas conhecidas pela síntese de terpenos, alcaloides e flavonoides bioativos, com a finalidade de conduzir testes *in vitro* utilizando a linhagem de câncer de mama. O escopo inclui caracterização química, relevância farmacológica, disponibilidade ecológica e evidências publicadas.

2) Coleta e integração de dados (fontes primárias): serão consultadas bases de dados especializadas em metabólitos naturais para extrair informações estruturais, químicas e farmacológicas das espécies de interesse.

a) Química/Bioquímica/Metabólitos: LOTUS, NPAtlas, ChEMBL, PubChem: para obter estruturas (SMILES/MOL), descrições químicas e atividades relacionadas.

b) Espectrometria/Metabolômica: GNPS: para inspeção de espectros MS/MS e construção de redes moleculares que permitam agrupar compostos por similaridade.

c) Taxonomia e ocorrência: GBIF e NCBI Taxonomy: para validar nomes científicos, distribuição geográfica e potencial de coleta.

d) Literatura científica: PubMed e Web of Science: para extrair relatos de atividade citotóxica, dados de *in vitro* e ensaios em Oncologia Pré-Clínica.

As informações serão integradas e harmonizadas para compor um repositório único de evidências químicas e biológicas.

3) Quimiotaxonomia e enriquecimento químico: A composição química típica de cada família ou gênero será analisada para identificar classes químicas enriquecidas. Esse mapeamento auxilia na priorização de espécies com maior probabilidade de apresentar compostos citotóxicos. Ferramentas como LOTUS e NPAtlas permitem cruzar táxons com perfis de classes químicas, gerando um “mapa químico-taxonômico” que servirá como critério de pontuação.

4) Mineração de texto baseada em IA (literatura + patentes + bases de dados): A literatura será analisada com ferramentas de NLP treinadas em domínio biomédico (SciBERT, BioBERT) para realizar:

a) Extração de entidades (espécies, nomes de compostos, células tumorais, medidas de atividade *in vitro*).

GI50), ensaio (células/linhagens), método).

b) Extração de relações: extração relacional com modelos científicos (SciBERT/BioBERT/GPT-style fine-tuned).

c) Processamento de PDFs com Grobid para transformar artigos em texto estruturado.

Esse processo permite identificar automaticamente compostos promissores, evitando vieses e ampliando a busca além da curadoria manual.

5) Químioinformática & filtragem *in silico*: Será realizada a caracterização química computacional dos metabólitos por meio de:

a) Cálculo de descritores/fingerprints (RDKit).

b) Predição de citotoxicidade via QSAR e modelos de aprendizado de máquina.

c) Avaliação ADMET básica, excluindo compostos inviáveis para ensaios.

d) Similaridade molecular com compostos citotóxicos conhecidos (coeficiente de Tanimoto).

e) Docking molecular em alvos oncológicos amplamente validados, para priorizar mecanismos biológicos plausíveis.

Essas etapas reduzem o conjunto de compostos para aqueles com maior probabilidade de sucesso *in vitro*.

6) Pontuação e priorização integrada (multicritério):

a) Combinar evidência bibliográfica (freq. relatada), quimiotaxonomia (taxon→classe química), predição QSAR, disponibilidade de biomassa/ocorrência (GBIF), risco regulatório e facilidade de coleta/cultivo

b) Ranqueamento com justificativa e nível de confiança.

7) Geração de relatórios e pacotes de seleção: Para cada organismo priorizado incluirá: ficha com taxonomia, compostos de interesse, estruturas (SMILES), bibliografia chave, locais de ocorrência, recomendação de tipo de amostra (Sugestão de qual tecido coletar: casca, folha, resina etc.), e protocolo experimental sugerido (descritivo para preparação de extratos e testes *in vitro*).

8) Validação e iteração: Os modelos serão validados comparando as predições com compostos e organismos já conhecidos por sua atividade citotóxica. Ajustes serão feitos de forma iterativa para melhorar o desempenho da mineração, classificação e priorização.

Links de acesso:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> <https://www.npatlas.org/> <https://www.gbif.org/>
<https://gnps.ucsd.edu/ProteoSAFe/static/gnps-splash.jsp?redirect=auth> <https://lotus.naturalproducts.net/>

COMPONENTES TÉCNICOS (FERRAMENTAS E COMO COMBINÁ-LAS)

1) Ingestão e armazenamento de dados: os dados serão organizados em formato padronizado e armazenados em uma arquitetura combinada:

a) Formatos/arquivos: JSON-LD para entidades (espécie/composto/assay), SDF/MOL/SMI para estruturas, mzML/mgf para espectra.

b) Banco: PostgreSQL + ElasticSearch (textos) + MinIO para arquivos binários (spectra, SDF).

c) APIs/downloads: LOTUS/NPAAtlas/ChEMBL/PubChem APIs; GBIF occurrences API; GNPS datasets para

MS/MS.

2) Mineração de texto (*pipeline*): Extração de texto e limpeza de PDFs; Normalização taxonômica automática; Detecção de entidades químicas e biológicas; Extração de relações experimento-resultado; Validação com curadoria humana para casos ambíguos. Esse pipeline gera um dataset padronizado e reutilizável. Detalhamento:

- Pré-processamento: limpeza de PDFs (Grobid para parsing de PDFs → TEI), normalização de entidades (taxonomia via NCBI/GBIF).
- NER e relation extraction: usar modelos pré-treinados adaptados para ciência: SciBERT / BioBERT / PubMedBERT; para extração fina, fine-tune com corpus rotulado (spaCy + transformers).
- Exemplo de prompt / tarefa para extração com LLMs (usar em etapa de validação/curadoria):
- Prompt curto: "Extrair tripla (Espécie científica — Composto — medida de atividade) do texto abaixo. Retornar JSON com campos: species, compound_name, smiles (if present), assay_type, activity_type, value, units, pmid."
- Pipeline: ingestão → OCR/Grobid → sentence split → NER → relation extraction → store as JSON.

3) Quimioinformática e ML: Serão avaliados modelos tradicionais (*XGBoost*, *RandomForest*) e modelos avançados baseados em grafos (*ChemProp*, *DGL-LifeSci*). O *docking molecular* será conduzido com AutoDock Vina/Smina usando um painel reduzido de proteínas-alvo pan-oncológicas.

As análises orientarão a escolha dos compostos com maior valor para ensaios *in vitro*. Detalhamento:

- Cheminfo: RDKit para fingerprints, cálculo de descritores, Tanimoto. Usar open-source.
- Modelos QSAR/Classification: XGBoost/RandomForest como baseline; Graph Neural Networks (ChemProp / DGL-LifeSci / PyTorch Geometric) para maior performance.
- Treino/validação: 5-fold cross-validation sobre dataset público (ChEMBL curated cytotoxic assays) e holdout set de compostos naturais.
- Docking: AutoDock Vina/Smina com alvos selecionados para avaliar interação provável — priorização mecanística.

4) Quimiotaxonomia: A composição química agregada por família e gênero será usada para identificar padrões evolutivos, aumentando a robustez da priorização. Um "*enrichment score*" orientará a escolha de espécies menos estudadas, porém quimicamente promissoras. Detalhamento:

- Procedimento: agregar composições químicas por nível taxonômico (gênero/família). Calcular "enrichment scores" p.ex. frequência de ocorrência de uma classe química (terpenoides, alcaloides) no banco dividido pela frequência total no banco.
- Uso prático: se uma família de esponjas tem enriquecimento em diterpenos citotóxicos, suba a priorização de espécies dessa família.

5) Critérios de priorização (exemplo de *meta-score*): O escore final integrará diferentes camadas de evidência científica, química, ecológica e regulatória. Valores acima do limiar definido (ex.: 0,75) indicam espécies ideais para coleta e análise experimental em bancada. Detalhamento:

- Meta-score = w1EvidênciaLiteratura + w2QSARscore + w3Quimiotaxonomia

+ w4Disponibilidade(GBIF) + w5Novelty – w6RegulatoryRisk

- b) Onde cada w é normalizado (soma=1). Definir *thresholds* de corte (ex.: meta-score > 0.75 → *shortlist*).

A metodologia detalhada apresentada demonstra como a bioprospecção *in silico* pode transformar a descoberta de novos compostos bioativos em um processo mais estratégico, eficiente e cientificamente fundamentado. Ao integrar dados químicos, taxonômicos, ecológicos e bibliográficos com técnicas avançadas de mineração de texto, quimioinformática, modelagem preditiva e análises multiescala, o projeto estabelece uma abordagem rigorosa para selecionar, de forma racional, as espécies vegetais mais promissoras da Reserva Natural Vale | Mata Atlântica capixaba.

Essa estratégia reduz substancialmente o tempo e os custos associados à triagem tradicional, ao mesmo tempo em que amplia a precisão da escolha dos organismos candidatos. A combinação de quimiotaxonomia, modelos QSAR, *docking molecular* e priorização multicritério cria um *pipeline* robusto capaz de antecipar potenciais atividades citotóxicas e direcionar os esforços experimentais para alternativas com maior chance de sucesso.

Assim, a bioprospecção *in silico* aqui estruturada não apenas fundamenta, mas potencializa a etapa subsequente dos ensaios *in vitro*, fornecendo uma lista priorizada de espécies, compostos e justificativas científicas de alto nível. Trata-se de um modelo replicável, escalável e alinhado às práticas internacionais de inovação em produtos naturais, fortalecendo a pesquisa translacional e contribuindo para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas contra o câncer de mama a partir da biodiversidade do Espírito Santo.

14.2 Cultura e Ensaios Celulares

Será desenvolvido um estudo *in vitro* com as linhagens celulares de câncer de mama (MCF7/MDA-MB-231). Visando estressar a célula e induzir as alterações de ploidia clássicas, a linhagem será submetida a CoC2 (300 a 450 µM de concentração durante 48 a 96 horas) e/ou Quimioterapia (Paclitaxel ou Doxorubicina ou Tamoxifeno ou Cisplatina) e/ou Radioterapia. Para tanto, será objetivada uma confluência de 80% a 90% visando a posterior aplicação do estressor e acompanhamento da formação das PGCCs purificadas ou não.

Em complemento, ocorrerá a determinação da viabilidade celular pela técnica de single-cell MTT (como é descrito por Mirzayans *et al.* 2018a, 2018b, 2020, 2023 e 2024), o qual pretende determinar a viabilidade e a atividade metabólica de PGCCs antes e depois da exposição a agentes antineoplásicos de maneira individualizada, e MTT convencional e da sobrevivência celular através do ensaio clonogênico (EC) (Meira *et al.* 2009). As análises da cultura seguirão uma divisão em 3 etapas principais: 1) Pré-tratamento: Células prontas para ir ao tratamento com estressor, utilização da RT-qPCR para identificar a expressão gênica e *Western blotting*; 2) Tratamento: Subdividido em Fase Inicial, Fase Mediana e Fase Final, usar RT-qPCR para identificar a expressão gênica em cada fase e *Western blotting*; e 3) Pós-tratamento: Retirada do meio estressor e acompanhamento das células estressadas. Ademais, em todas as etapas, buscar-se-ão pela quantificação do percentual de células aneuploides, poliploides, multinucleadas, micronucleadas, micronúcleos, senescentes e demais conjuntos subpopulacionais.

14.3 Screening de compostos bioativos

A fim de realizar os ensaios pré-clínicos, assim como as potenciais aplicações combinatórias de extratos e/ou substâncias com um papel anticancerígeno reconhecido, serão selecionados tinturas/compostos bioativos

que tenham sido identificados anteriormente por Bioinformática e *Docking* Molecular, assim como por cromatografia e espectrometria de massa com a intenção de possuir informações completas sobre as substâncias (compostos bioativos, CBA) para seguir com os ensaios de viabilidade celular e capacidade clonogênica através das técnicas de MTT, scMTT e Ensaio Clonogênico, respectivamente (em diferentes combinações, tempos de exposição e concentrações). A partir disso, tinturas/compostos que possuam potencial antineoplásico combinado comprovado, assim como um impacto efetivo sobre as células resistentes de câncer de mama, câncer de pele e glioblastoma (com variações de ploidia) serão direcionados para posterior nanoencapsulamento, com acompanhamento farmacêutico da Dra. Débora Dummer Meira.

14.3.1 Detalhamento da caracterização biológica dos espécimes alvos para obtenção de CBAs

14.3.1.1 Coleta e identificação do material vegetal: O material vegetal será coletado em diferentes localidades da Vale. Os dados e as coordenadas da coleta (GPS) serão obtidos e armazenados para coletas futuras. Todo material coletado será depositado no Herbário VIES da UFES.

14.3.1.2 Preparação dos extratos: Os órgãos vegetais serão secos em estufa de circulação de ar (40 °C), pulverizados e macerados com solventes específicos. O material vegetal fresco também poderá ser utilizado para extração de DNA e/ou RNA. Os extratos serão obtidos após evaporação do solvente em evaporador rotativo a baixa pressão. Após a obtenção dos extratos será realizada a identificação dos compostos por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, quantificação de substâncias por meio de CLAE. Os extratos mais interessantes do ponto de vista químico serão submetidos a cromatografia, a fim de separar os compostos presentes.

14.3.1.3 Fracionamento cromatográfico e isolamento das substâncias: Os extratos selecionados para estudo serão fracionados exaustivamente por cromatografia em coluna utilizando diversos sistemas de solventes e fases estacionárias diferentes (sílica, sephadex, florisil, etc). Os extratos serão evaporados, secos, pesados, submetidos ao bioensaio e reavaliados por cromatografia em camada delgada. Etapas de separação subsequentes dependem da polaridade das misturas, e sua complexidade. Misturas pouco complexas, de até cinco constituintes, normalmente não requerem separações adicionais por cromatografia em coluna, e são submetidas à separação e purificação por HPLC. Contudo, misturas mais complexas serão separadas por cromatografia em coluna. Frações enriquecidas, contendo poucas substâncias serão separadas e purificadas por HPLC.

14.3.1.4 Elucidação e/ou identificação estrutural das substâncias isoladas e combinadas: As substâncias isoladas serão submetidas às técnicas espectrométricas para caracterização e elucidação estrutural destacando-se: RMN ¹H e ¹³C uni e bidimensionais, espectrometria de massas de baixa e alta resolução, espectrometria vibracional de absorção na região de infravermelho, espectrofotometria na região do ultravioleta, difração de Raios-X caso haja a formação de cristais e medidas de α D e com a possibilidade de acoplamento de cromatografia gasosa à análise espectrométrica de massas.

14.3.1.5 Análise química dos extratos: As amostras serão analisadas por espectrometria no infravermelho médio com transformada de Fourier.

14.3.1.6 Atividades Biológicas:

a. Citotoxicidade, viabilidade celular e atividade antitumoral *in vitro*: Os experimentos serão conduzidos utilizando as linhagens celulares tumorais de CM. Nos experimentos *in vitro*, as células serão distribuídas em placas de cultura, incubadas com os extratos a 37°C, estufa com atmosfera úmida e 5% de CO₂. Para avaliação da citotoxicidade as células serão incubadas com [3-{4,5-dimetiltiazol-2-il}-2,5-difenil tetrazólio] (MTT) e a citotoxicidade será inferida pela densidade óptica medida em espectrofotômetro (Meira *et al.* 2005; Meira *et al.* 2009a; Meira *et al.* 2009b; Meira *et al.* 2011). Para a avaliação da viabilidade celular será utilizado o método Azul de Tripán, em que as células danificadas são coradas em azul e contadas em microscópio com a utilização de um hemocítômetro.

b. Rastreio computacional das atividades biológicas em linhagens tumorais: será desenvolvida uma abordagem quantitativa e aplicada sobre a validação da busca e desenho experimental *in silico*. Realizar-se-ão associações entre as atividades biológicas vegetais identificadas para com as linhagens tumorais selecionadas, isto pela análise de redes de interação proteína-proteína que serão a base de sustentação teórica de potenciais alvos para biomarcadores ou direcionáveis ao *docking* e dinâmica molecular futuros. Assim, ocorrerá etapas de curadoria manual e da construção da rede que será feita por meio dos bancos de dados online. Após a obtenção da rede, será analisada por meio de alguns *plug-ins*, baseando-se nos menores valores de FDP e valor de p.

14.8 Prototipagem de formulações antineoplásicas para o tratamento do câncer

Desenvolver um novo fármaco antineoplásico é um processo complexo que envolve diversas etapas desde a descoberta da molécula até a produção em larga escala e que exige uma abordagem multidisciplinar combinando conhecimentos de química, biologia, farmacologia, entre outros campos. A prototipagem de fármacos envolve o processo de desenvolvimento de um novo medicamento ou produto, desde a identificação das moléculas candidatas até a sua formulação em uma forma farmacêutica adequada para administração. Cada tipo de formulação (pomada, hidrolato, protetor solar, sêrum, creme) tem suas próprias considerações e desafios específicos, e, por isso, temos pesquisadores colaboradores do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES/Goiabeiras) e do Departamento de Farmácia e Nutrição da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES/Alegre) para realizar esta importante etapa do projeto. Estas formulações serão desenvolvidas visando o tratamento do câncer de pele. Após o nanoencapsulamento procederemos à prototipagem das combinações de candidatos a fármacos e desenvolveremos as formulações.

1. Pomada: pomadas são preparações semi-sólidas destinadas à aplicação na pele ou em certas mucosas. Elas conterão as combinações de candidatos a fármacos dissolvidas ou dispersas em uma base adequada. A escolha da base (oleosa, absorvente, emulsionante) dependerá da finalidade terapêutica, da área de aplicação e da substância ativa a ser incorporada; 2. Hidrolato: são subprodutos da destilação de óleos essenciais e têm propriedades terapêuticas mais leves que os óleos essenciais, mas são úteis em produtos terapêuticos, sendo que eles conterão as combinações de candidatos a fármacos; 3. Protetor solar: são produtos que contêm filtros solares para proteger a pele da radiação ultravioleta (UV) do sol, sendo que a formulação deverá garantir estabilidade dos filtros, boa espalhabilidade e resistência à água. Incluiremos antioxidantes para proteger a pele dos radicais livres, sendo que à sua formulação serão incluídas as combinações de candidatos a fármacos; 4. Sêrum: formulações líquidas ou gelatinosas que contêm uma alta concentração de ingredientes ativos e são

mais leves que os cremes e são absorvidos rapidamente pela pele, e serão desenvolvidos de acordo com a combinação dos candidatos a fármacos; 5. Cremes: emulsões de óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) que conterão as combinações dos candidatos a fármacos, sendo que a escolha dos emolientes, umectantes e estabilizadores dependerá das combinações dos candidatos a fármacos.

14.9 Análise estatística dos dados

A partir dos resultados alcançados, serão analisados os dados por meio de uma estatística descritiva, com o intuito de sumarizar e descrever o conjunto de dados obtidos, e inferencial, visando expandir generalizações da amostra sobre a população. Dessa maneira, será possível sintetizar os dados de maneira direta, prezando por uma apresentação numérica, tabular e/ou gráfica com o propósito de resumir ou sumarizar as informações contidas nos dados observados. Para tanto, a análise estatística e a visualização dos dados serão realizadas usando o software de análise estatística SPSS (SPSS, Chicago, IL). Sendo que as variáveis descritivas serão analisadas com base em frequência e as variáveis contínuas serão comparadas usando o teste não paramétrico U de *Mann-Whitney* ou o teste de *Kruskal-Wallis* para comparar dois grupos e mais de dois grupos, respectivamente. Quanto a análise dos dados multivariados será realizada por meio de análise de variância multivariada com delineamentos semiparamétricos, a fim de evitar as suposições de normalidade multivariada e homogeneidade de covariância. No caso da análise de correlação entre dados contínuos será feita por meio da correlação de ordem de classificação de *Spearman*. Em paralelo, os dados qualitativos serão comparados usando o teste exato de Fisher para comparar dois grupos e o teste do χ^2 para a comparação de mais de dois grupos (número de PGCCs entre os diferentes graus de câncer de mama, câncer de pele e glioblastoma). E por fim, a análise de sobrevida univariada será realizada usando curvas de *Kaplan-Meier* com estatísticas *log-rank* para avaliar a diferença em 2 anos e 5 anos DFS e sobrevida global (OSS) em dois grupos. Quanto um planejamento em comum a todas as análises, será considerado um valor de $p < 0,05$ ou $p < 0,001$ como estatisticamente significativo.

14.10 Plano de Tradução e Disseminação do Conhecimento Científico

A disseminação de informações científicas ocorrerá por meio de publicações em periódicos e eventos científicos (nacionais e internacionais) através da inclusão do apoio da VALE e dos institutos parceiros e do ramo de extensão escolar do projeto. Outrossim, utilizar-se-á os perfis em plataformas de redes sociais tais como o Instagram (@ufes.nghm; <https://www.instagram.com/ufes.nghm/>), o Site (<https://nghm.ufes.br>) e o Blog do NGHМ (<https://blog.ufes.br/nghm>) que são especializados em divulgação científica e a página da UFES (<https://www.ufes.br/>), assim como das demais instituições parceiras. Essas plataformas serão atualizadas regularmente ao longo da semana, trazendo conteúdos relevantes e atuais sobre esta pesquisa. Para tanto, serão produzidos conteúdos em formato de vídeos, fotos, textos, atividades, interações, eventos diversos, minicursos, projetos e ações de extensão e demais aproximações com o público em geral e veiculando estes conteúdos às redes oficiais da Vale (<https://www.facebook.com/valenobrasil/>; <https://www.youtube.com/valeglobal>; <https://www.linkedin.com/company/vale/>; <https://www.instagram.com/valeglobal/>; <https://twitter.com/valeglobal>). Ademais, visando uma inclusão efetiva entre sociedade e a pesquisa, objetiva-se o desenvolvimento de ações extensionistas e de eventos correlatos juntamente com iniciativas de conscientização e exposição de dados alcançados pelo projeto. Em detalhes, serão realizadas diferentes ações de promoção, popularização e divulgação científica tais como: 1.

Eventos científicos, remotos, híbridos ou presenciais, em formato de Simpósio Internacional com a gestão compartilhada do Núcleo de Genética Humana e Molecular da UFES; 2. Eventos técnico-científicos em formato de Workshop e/ou Oficinas voltadas aos Gestores institucionais municipais e/ou estaduais públicos e/ou privados nos setores de Saúde, Ambiente e Educação; 3. Cursos de Capacitação de Curta Duração, locais, regionais, nacionais e internacionais, voltadas a profissionais formados e/ou em formação nas áreas de Saúde, Ambiente e Educação; 4. Oficinas, Palestras e Cursos de Verão voltados a alunos e professores do ensino fundamental, médio, técnico e superior nas áreas de Saúde, Ambiente e Educação; 5. Popularização e divulgação científica, associada à Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) da UFES, em diferentes modalidades como eventos, palestras, oficinas e outras voltadas à sociedade em geral nas áreas de Saúde, Ambiente e Educação; 6. Criação e manutenção de mídias sociais do NGHМ integrando e divulgando todos os grupos de pesquisa locais, regionais, nacionais e internacionais envolvidos, com as devidas menções à Vale, e, com estímulo continuado à inserção e adesão de novos grupos de pesquisa e instituições. Ressalta-se que existe uma necessidade real e imediata de oferta de cursos de capacitação aos profissionais e gestores de saúde, ambiente e educação e à sociedade em geral, dentre outros importantes produtos, sobre todos os temas elencados nessa proposta interdisciplinar e transversal que conta com o apoio formal de mais de 15 instituições pelos seus pesquisadores especialistas nestes temas, formando excelência no desenvolvimento de novos fármacos. Em todos os itens descritos acima: utilizando as plataformas (site, blog e Instagram) do NGHМ (<https://nghm.ufes.br>) e site da UFES (<https://www.ufes.br/>) para ampla divulgação e acesso às inscrições gratuitas em todo o território nacional e demais países, com certificação via Pró-Reitoria de pesquisa e Pós-Graduação (PRPPG) e Pró-reitoria de Extensão (PROEX) da UFES.

14.11 Ações de extensão

Nosso projeto incluirá a realização de pelo menos 5 ações de extensão durante o primeiro ano de execução do projeto. As plantas medicinais utilizadas nestas oficinas serão obtidas da RNV. Em local apropriado na RNV, serão ensinadas como preparar as formulações (com base na Farmacopeia Brasileira e todo o processo será acompanhado por Farmacêuticos) utilizando plantas da RNV e distribuídas mudas e mudos vegetais aos pacientes participantes dos eventos.

15. Metas

Em síntese, em relação às metas, descreveremos a seguir: OBJETIVOS ESPECÍFICOS (OE) E METAS

Previsto para 2025/2026 (ANO 1)

OE.1 - Culturas celulares padronizadas (linhagens celulares) com estabelecimento de condições de manutenção visando obter culturas com confluência pré-tratamento $\geq 80\%$, registrar confluência pós-estresse e adaptada realizar MTT/scMTT e ensaio clonogênico em no mínimo 3 replicatas técnicas e biológicas por composto/condição e controles, isolar populações resistentes para análises moleculares (RT-qPCR).

Acima da meta:

Estabelecimento de painéis identificados por metabolômica/proteômica e desenvolvimento de ensaios adicionais (*Western blot*, Apoptose, Senescência, Micronúcleo e Ensaio Cometa) em câncer de mama).

OE.2 - Microscopia com pipeline de análise automatizada para detecção de células tumorais resistentes, redes de biomarcadores e *workflow* de modulação adaptativa, visando caracterizar pelo menos 2 subpopulações tumorais resistentes, identificar pelo menos 2 redes de biomarcadores e modular de forma adaptativa para pelo menos uma condição versus controle.

Acima da meta:

Estabelecimento de classificadores com Inteligência Artificial (IA) por GNN (*Graph Neural Networks*, ou Redes Neurais em Grafos) para interatômica e estabelecimento de múltiplas estratégias de quantificação genômica e epigenômica (Espectroscopia e Espectrometria).

OE.3 - Obtenção, análise e triagem sustentável de extratos/tinturas dos espécimes prioritários da Reserva Natural Vale, visando o preparo de pelo menos 2 extratos/tinturas de espécimes distintos, o rastreamento de propriedades anticâncer e anti-inflamatória após avaliações metabolômicas e proteômicas juntamente com triagem *in vitro* para avaliação antioxidante, anticâncer e anti-inflamatória.

Acima da meta:

Teste combinatório avaliado com estratégias metabolômicas e proteômicas visando atividade complementar ou >50% em comparação com tratamento convencional. E identificação de perfis metabólicos/proteicos associados à modulação, realizando RMN (^1H , ^{13}C , ^{31}P) e purificação por cromatografia acoplada à espectrometria.

OE.4 - Desenvolvimento voltado à implementação de pipeline integrado *in silico* para priorização de bioativos contendo modelagem molecular, triagem virtual em camadas e análise de rede farmacológica (estruturação de filtro farmacocinético → filtragem por similaridade/farmacóforo → *docking* rápido → análise de rede alvo-fenótipo).

Acima da meta:

Padronização de representações químicas de extratos conhecidos, aplicando filtros com modelos acessíveis e baseados em similaridade, estruturação de modelos farmacóforo na presença de referência, agrupamento e mapa de diversidade química, padronizações de *docking* com rede farmacológica com integração de dados fitoquímicos, baseando-se em perspectiva FAIR (Encontrável, Acessível, Interoperável e Reutilizável - *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*) com nº de protocolos documentados, tempo médio por etapa e custo por candidato testado experimentalmente. Atualização de Banco de dados online e público que relacione “Conhecimento Tradicional”, “Espécime Medicinal”, “Usos e Potencial Aplicação na Saúde” e “Destaque da Pesquisa”.

OE.5 - Operacionalizar um programa integrado de inovação, por meio da prototipagem de produtos integráveis ao SUS, aplicação de metodologias avançadas de bioprospecção e desenvolvimento de bioinsumos, e promoção de uma formação transdisciplinar envolvendo estudantes e pesquisadores de diferentes áreas. Incluir a participação de colaboradores e consultores internacionais para mentoria técnica, validação dos processos e desenvolvimento de protótipos inovadores.

Acima da meta:

Armazenamento e padronização de POPs (Procedimentos Operacionais Padrão) em repositórios acessíveis e referenciáveis (OneDrive, Mega, Dropbox, Zenodo ou CrossRef); Prototipagem estruturada de pre-MVPs (protótipos de produto mínimo viável) com plano de veiculação acessível ao SUS; Ampliação da integração entre diferentes linhas de pesquisa e da validação dos protótipos em ambiente colaborativo; Fortalecimento das práticas de inovação aberta e translacional voltadas à aplicação terapêutica de bioinsumos derivados da biodiversidade capixaba.

OE.6 - Desenvolver ações de extensão voltadas à educação ambiental e à divulgação e popularização científica, promovendo a formação de estudantes do ensino básico ao superior e a aproximação entre ciência, sociedade e sustentabilidade. As atividades serão realizadas em diferentes contextos e territórios do Espírito Santo, incluindo a Reserva Natural Vale (RNV), o Parque Botânico da Vale, a Casa Rosa (AFECC-HSRC), além de instituições de ensino e comunidades, consolidando a integração entre pesquisa, inovação e educação ambiental através de trilhas educativas e experiências interativas nos espaços parceiros.

Acima da meta:

Organização de feiras, oficinas e exposições científicas em parceria com instituições locais e comunitárias; Produção de produtos demonstrativos e materiais educativos para uso didático e divulgação científica; Ampliação geográfica das ações para alcançar maior diversidade de públicos e regiões do Espírito Santo; Aplicação de formulários e indicadores de satisfação, aprendizado e impacto social; Criação de novas trilhas educativas e novas experiências interativas nos espaços parceiros (RNV, Parque Botânico e Casa Rosa), reforçando o compromisso com a educação ambiental e a bioprospecção bioeconômica sustentável.

Previsto para 2026/2027 (ANO 2)

OE.1 – Consolidação do *workflow* experimental 2D/3D e validação biológica avançada, visando realizar: Triagem biológica inicial em novas linhagens tumorais de modelo 2D com ≥ 3 replicatas técnicas e biológicas por tintura/composto/condição; Implementação e padronização de cultivo de esferoides 3D com eficiência de formação $\geq 80\%$; Aplicação de ensaios de viabilidade, clonogenicidade, atividade antioxidante e análises moleculares (RT-qPCR e proteínas-alvo) em pelo menos 3 tinturas priorizadas; Comparação entre respostas 2D versus 3D para identificação de diferenças $\geq 20\%$ na resistência tumoral; Documentação de custo por experimento e tempo médio por etapa.

Acima da meta:

Integração de análise de morfodinâmica em tempo real (*live cell analysis*), inclusão de co-culturas (tumor-microambiente), e desenvolvimento de modelo preditivo inicial correlacionando resposta 3D com perfis multi-ômicos.

OE.2 – Modulação adaptativa da resistência tumoral e predição computacional, visando: Reverter ou resensibilizar pelo menos 1 subpopulação tumoral resistente; Demonstrar redução $\geq 30\%$ na viabilidade celular resistente após modulação adaptativa; Caracterizar alterações moleculares associadas (mínimo 3 genes/proteínas-chave); Desenvolver modelo computacional preliminar de previsão de resposta terapêutica com



validação cruzada interna.

Acima da meta:

Integração de aprendizado de máquina para previsão de reversão de resistência, validação externa com dados públicos (TCGA/GEO) e identificação de assinaturas moleculares robustas associadas à resensibilização.

OE.3 – Integração multi-ômica sistêmica e estruturação de banco de dados, visando: Identificar pelo menos 3 assinaturas moleculares transversais associadas à atividade antineoplásica; Comparar resultados com bases públicas; Estruturar banco de dados interno padronizado com metadados FAIR; Correlacionar perfis químicos com fenótipos celulares (sensível vs resistente).

Acima da meta:

Disponibilização pública parcial do banco de dados, com interface consultável, e submissão de manuscrito descrevendo biomarcadores transversais identificados.

OE.4 – Implementação consolidada do pipeline *in silico* de priorização de bioativos, visando: Modelagem molecular e validação estrutural; Análise de rede farmacológica; *Docking* molecular em múltiplos alvos relevantes; Priorização de biblioteca contendo candidatos ranqueados; Relatório técnico contendo tempo médio de processamento, custo computacional e taxa de sucesso experimental.

Acima da meta:

Automatização parcial do *pipeline*, integração com banco multi-ômico do projeto e validação prospectiva com compostos não previamente testados.

OE.5 – Prototipagem translacional e geração de bioinsumos sustentáveis, visando: Avaliação de viabilidade translacional de pelo menos 1 composto priorizado/tintura; Proposta de pré-protótipo (pré-MVP) baseado em método verde escalável; Análise preliminar de custo, cadeia produtiva e potencial integração ao SUS. Documento técnico integrando sustentabilidade, Saúde Única e bioeconomia circular.

Acima da meta:

Depósito de pedido de patente ou registro de propriedade intelectual, formalização de parceria para escalonamento piloto e estruturação de plano de negócios preliminar.

OE.6 – Expansão das ações de extensão e integração sociedade-ciência, visando: Expandir ações de extensão com base nos resultados do Ano 1; Realização de pelo menos 1 oficina prática nova (xaropes, jardins medicinais, bioprodutos sustentáveis); Produção de 1 projeto piloto de webdocumentário integrando ciência, biodiversidade e Saúde Única; Ampliação das ações junto à Reserva Natural Vale (RNV), Parque Botânico da Vale, Casa Rosa (AFECC-HSRC) e outras instituições; Aplicação de indicadores quantitativos de impacto social (100 participantes diretos no período).

Acima da meta:

Criação de programa contínuo de formação comunitária, estabelecimento de rede colaborativa permanente e produção de material didático digital aberto.

16. Resultados Esperados

No primeiro ano do projeto, foi consolidada a base experimental, computacional e formativa que sustenta a proposta translacional em biotecnologia de extratos/tinturas com potencial antineoplásico. Inicialmente, no âmbito do OE.1, foram padronizadas culturas celulares, com estabelecimento consistente de confluência $\geq 80-90\%$ antes da submissão aos estressores, incluindo indução de hipóxia química com CoCl_2 para geração de fenotipos resistentes, especialmente PGCCs/MNGCs. Foram realizados ensaios de viabilidade (MTT/scMTT) e clonogenicidade com replicatas técnicas e biológicas adequadas, além do isolamento de populações resistentes para análises moleculares por RT-qPCR. Espera-se atingir além da meta nesse próximo ano, a ampliação do escopo experimental com aplicação de *Western blot*, ensaios de apoptose, senescência, micronúcleo e cometa, além da caracterização de painéis moleculares identificados por metabolômica e proteômica.

No OE.2, estruturou-se pipeline de microscopia com *ImageJ/CellProfiler* integrado à biologia computacional, permitindo a caracterização morfológica de PGCCs/MNGCs associadas ao estresse. Foram identificadas redes proteicas relacionadas a biomarcadores modulados pelos compostos bioativos analisados. Espera-se atingir além da meta nesse próximo ano, visando a integração multi-ômica com redes sistêmicas e aplicação de classificadores baseados em GNN, além da quantificação de DNA por espectroscopia Raman e coloração de Feulgen, estruturando um espectro qualitativo e quantitativo de ploidia tumoral.

No OE.3, consolidou-se a bioprospecção sustentável de extratos/tinturas oriundos de espécimes da Reserva Natural Vale. Destacaram-se os resultados com *Geissospermum laeve* (Pau-pereira), *Schinus* spp. (especialmente Aroeira MCE), *Virola gardneri* e *Aniba canelilla*. As análises por GC-MS revelaram perfis químicos coerentes com atividades citotóxicas observadas *in vitro*, especialmente nas concentrações de 0,5% e 1%, com redução significativa da viabilidade celular em MCF-7. Pau-pereira apresentou maior efeito citotóxico global, seguido por Virola e Aroeira MCE. Ensaios morfológicos confirmaram alterações compatíveis com apoptose. Espera-se atingir além da meta nesse próximo ano, a realização de testes combinatórios, análises por RMN (^1H , ^{13}C , ^{31}P) e purificação cromatográfica acoplada à espectrometria.

No OE.4, foi desenvolvido *pipeline* integrado *in silico* com modelagem molecular, *docking* e análise de rede farmacológica, estruturado sob princípios FAIR. Houve padronização de representações químicas, construção de mapas de diversidade estrutural e atualização de banco de dados relacionando conhecimento tradicional, espécime medicinal e potencial terapêutico.

No OE.5, avançou-se na estruturação de protocolos inovadores ($\geq 50\%$ dos planejados), com organização de POPs e início de prototipagem teórica de pré-MVP voltado à integração futura ao SUS. O projeto consolidou integração transdisciplinar e formação técnica robusta.

No campo da extensão e formação (OE.6), houve consolidação do grupo em Biotecnologia Verde e Saúde Única, realização de oficinas, cursos, cartilhas e ações em múltiplos territórios capixabas. Foram formados alunos de IC, mestrado e doutorado (parcial), além de capacitação técnica de público externo. As ações superaram metas iniciais em diversidade territorial e impacto social.

Resultados Esperados – Ano 2 (2026/2027)

Para o segundo ano, espera-se a consolidação da transição da triagem inicial para validação avançada e

integração sistêmica.

No OE.1, será implementado *workflow* consolidado 2D/3D, incluindo novas linhagens tumorais, cultivo padronizado de esferoides com eficiência $\geq 80\%$ e comparação quantitativa entre respostas 2D e 3D, visando identificar diferenças $\geq 20\%$ na resistência tumoral. Espera-se validação molecular ampliada (RT-qPCR e proteínas-alvo) para pelo menos três tinturas/compostos priorizados, além de documentação sistemática de custo e tempo experimental. Acima da meta, prevê-se integração de *live cell analysis* e co-culturas tumor-microambiente, associadas a modelo preditivo inicial correlacionando resposta 3D e perfis multi-ômicos.

No OE.2, espera-se demonstrar reversão ou resensibilização de pelo menos uma subpopulação resistente, com redução $\geq 30\%$ na viabilidade celular resistente após modulação adaptativa. Pretende-se consolidar modelo computacional de predição terapêutica, com potencial integração a aprendizado de máquina e validação em dados públicos.

No OE.3, a integração multi-ômica deverá resultar na identificação de pelo menos três assinaturas moleculares transversais associadas à atividade antineoplásica, com estruturação de banco de dados FAIR e possível disponibilização pública parcial.

No OE.4, espera-se consolidação do pipeline *in silico* com priorização ranqueada de biblioteca de candidatos, integração com dados experimentais e eventual automatização parcial.

No OE.5, prevê-se avaliação translacional de pelo menos um composto prioritário/tintura, estruturação de pré-MVP baseado em método verde escalável, análise preliminar de viabilidade econômica e possível depósito de propriedade intelectual.

No eixo extensão e formação, espera-se ampliação qualitativa das ações com oficinas inovadoras, produção de webdocumentário piloto e expansão das ações junto à Reserva Natural Vale, Parque Botânico, Casa Rosa (AFECC-HSRC) e demais parceiros, com ≥ 100 participantes diretos e estruturação de programa contínuo de formação comunitária.

Assim, o Ano 1 consolidou a base metodológica, química, celular e sistêmica, demonstrando coerência entre composição fitoquímica e efeito biológico, com forte destaque para Pau-pereira e Aroeira MCE. O Ano 2 deverá representar a maturação translacional do projeto, integrando modelos 3D, modulação adaptativa da resistência, integração multi-ômica, priorização computacional robusta e prototipagem sustentável, fortalecendo a convergência entre biotecnologia verde, oncologia experimental, bioeconomia e Saúde Única.

17. Retorno do projeto

Em consonância com a tradição da Vale S.A. no apoio a iniciativas socioambientais estratégicas, este projeto foi estruturado sob o tripé da sustentabilidade (ambiental, social e econômico), ampliado pelos eixos tecnológico e científico, assegurando retorno sistêmico e de longo prazo para o Espírito Santo e para o Brasil. O conjunto de resultados obtidos — experimentais, computacionais, formativos e extensionistas — demonstra que a proposta ultrapassa o escopo acadêmico, consolidando impacto social integrado e mensurável.

Ambiental

O projeto fortalece abordagens de bioprospecção sustentável da biodiversidade nacional, especialmente a partir de espécimes da Reserva Natural Vale, com acompanhamento contínuo das técnicas de coleta, extração e manejo sob princípios ecológicos e rastreáveis. A racionalização da prospecção de modelos de fármacos derivados da biodiversidade, associada à substituição de insumos tradicionais por bioprodutos produzidos com respeito aos ecossistemas (bioeconomia), contribui diretamente para a promoção da saúde e

do bem-estar físico, mental e social, em alinhamento ao Organização das Nações Unidas – ODS 3.

A ampliação do uso responsável de substâncias naturais reforça a necessidade de equilíbrio ecossistêmico entre a fonte de produtos naturais valiosos e o retorno sustentável à natureza. O projeto demonstra que um meio ambiente preservado gera benefícios concretos em saúde, criando um ciclo virtuoso de conscientização ambiental baseado em evidência científica. Ademais, melhorias na saúde pública tendem a otimizar a redistribuição de capital para demandas ambientais críticas, fortalecendo políticas de preservação.

No âmbito metodológico, a cadeia coleta → preparação → análises químicas (GC-MS, RMN) → análises in silico → ensaios in vitro → integração sistêmica foi conduzida com verificações de qualidade em todas as etapas, reduzindo erros operacionais e assegurando rastreabilidade. A preparação das tinturas seguiu protocolos padronizados de estabilidade, esterilidade e controle de solventes. A indução de resistência tumoral por CoCl_2 foi realizada com cálculos precisos de concentração e exposição mínima de 24h, assegurando estabilidade físico-química e fenótipo reprodutível (PGCCs/MNGCs). Esse rigor metodológico reduz desperdícios, otimiza recursos naturais e reforça a sustentabilidade do processo científico.

Social

O projeto promoveu formação e capacitação de recursos humanos em Biotecnologia Verde, Bioprospecção, Bioeconomia e Saúde Única, consolidando o grupo de pesquisa em Biotecnologia Verde e Educação Aplicada à Saúde Única. Foram formados alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado (parcial), com capacitação técnica de profissionais, gestores, professores e comunidade externa, superando metas iniciais e alcançando grupos superiores a 70 participantes em ações formativas.

As ações de extensão foram realizadas na Reserva Natural Vale, no Parque Botânico Vale, na AFCCC - Hospital Santa Rita de Cássia (Casa Rosa), na UFES e em comunidades diversas, promovendo oficinas de chás. Houve aplicação de indicadores de impacto social e ampliação geográfica das ações.

A integração universidade–empresa–comunidade fortaleceu a intersectorialidade e a transdisciplinaridade, promovendo uma sociedade mais instruída, crítica e racional quanto à importância da preservação ambiental e da utilização sustentável da biodiversidade. O projeto também incentivou a formação de jovens em iniciação científica júnior, expandindo o alcance para o ensino básico e médio.

Econômico

O desenvolvimento de terapias antineoplásicas sustentáveis possui impacto direto na racionalização de custos do SUS, reduzindo gastos com cirurgias e internações decorrentes de falhas terapêuticas e resistência tumoral. O projeto responde à lacuna clínica existente para pacientes resistentes ao tratamento convencional.

A agregação de valor tecnológico ao Espírito Santo por meio do desenvolvimento de medicamentos oncológicos fortalece a indústria farmacêutica local, estimula geração de empregos e posiciona o Estado no cenário nacional e internacional da cadeia produtiva de bioativos. A utilização estratégica de plantas medicinais da Reserva Natural Vale amplia a competitividade regional.

O projeto está alinhado à Ministério da Saúde por meio da Portaria MS/GM nº 971/2006 (PNPIC) e do Decreto nº 5.813/2006 (PNPMF), que incentivam pesquisa e desenvolvimento com plantas medicinais priorizando a biodiversidade nacional.

Adicionalmente, promove estímulo à agricultura familiar capixaba, incentivando cultivo sustentável de espécies medicinais de maior valor agregado, conservação da flora nativa e adoção de tecnologias que melhorem a qualidade ambiental e otimizem recursos naturais.

Tecnológico

O projeto desenvolve tecnologia terapêutica sustentável baseada em medicamentos antineoplásicos com segurança, eficácia e qualidade, seguindo abordagem holística e adaptativa. Houve inovação incremental, disruptiva e radical, com inovação de produto e processo.

Foram estruturados pipelines integrados *in vitro*, *in silico* e multi-ômicos, a serem testados no Ano 2, incluindo:

- Modelagem molecular e docking em múltiplos alvos;
- Análise de redes farmacológicas;
- Classificadores por IA (GNN);
- Integração FAIR de banco de dados público;
- Prototipagem de pré-MVP com perspectiva de integração ao SUS.

No Ano 2, prevê-se automatização parcial do pipeline, priorização ranqueada de candidatos a fármacos e possível depósito de propriedade intelectual.

Científico

O projeto aplicou conceitos inovadores sobre respostas celulares ao estresse terapêutico, integrando biologia, química e física do câncer. Foram padronizadas culturas celulares com $\geq 80\%$ de confluência pré e pós-estresse, realizados ensaios MTT/scMTT, visando expandir para clonogênicos, RT-qPCR e Western blot, além de ensaios de apoptose, senescência, micronúcleo e cometa.

A indução de PGCCs/MNGCs por CoCl_2 permitiu estudar resistência tumoral. A microscopia com ImageJ/CellProfiler identificou subtipos morfológicos resistentes e redes de biomarcadores, que serão ampliadas por integração multi-ômica e espectroscopia Raman para análise de ploidia.

O ensaio MTT (72h) demonstrou que todas as tinturas-mãe reduziram significativamente a viabilidade de células MCF-7 em 0,5% e 1%, com hierarquia clara: Pau-pereira > Virola > Aroeira MCE.

18. Cronograma de Atividades e Marcos

Esta proposta constitui-se como uma continuação do projeto iniciado em janeiro de 2025, em que foi submetido e aprovado um aditivo de prazo de três meses até março de 2026 (sendo que neste primeiro ano, alcançou-se inúmeras atividades e metas previstas, tais como: Obtenção e extração das plantas-alvo, Teste *in vitro* por MTT e scMTT de Extratos Isolados em Linhagem Celular, Avaliação por Química Analítica dos extratos e Desenvolvimento de Redes de Alvos Proteicos, Estabelecimento de Eventos de Extensão e Científicos de reconhecimento regional/nacional, Estruturação de Divulgação Científica e Participação de Eventos com temática de Bioprospecção e Estruturação de Nova Infraestrutura Laboratorial) e, no âmbito da solicitação de continuidade do projeto para o exercício de 2026/2027, com previsão de aditivo de prazo e valor. Assim, o cronograma está estruturado em dois ciclos complementares: ANO 1 (executado e com extensão de prazo – janeiro de 2025 a março de 2026) e ANO 2 (abril de 2026 a março de 2027 – metas previstas e acima da meta, contados a partir de abril de 2026):

ANO 1 (executado e com extensão de prazo): janeiro de 2025 a março de 2026.

Nº	ATIVIDADES	MARCOS FÍSICOS	Início (mês)	Término (mês)	STATUS
1	Análises de Bioinformática / <i>Docking</i> molecular	Aquisição de potenciais alvos moleculares das Tinturas-Mãe	1	2	Concluído
2	Bioprospecção e <i>Screening</i> de candidatos a fármacos	Aquisição bioprospectiva e bioeconômica das Tinturas-Mãe com potencial antineoplásico sinérgico	2	5	Concluído
3	Análise da viabilidade celular e capacidade clonogênica	Confluência ideal (90%) após estressores e tratamento das células resistentes	2	6	Concluído
4	Imagens analisadas e processadas (<i>ImageJ/CellProfiler/QuPath</i>)	Interpretação e caracterização da ação dos estressores na geração de subpopulações resistentes	4	6	Concluído
5	Escrita do Relatório parcial e publicações científicas	Entrega de relatórios de gastos e resultados parciais	6	7	Concluído
6	Triagem <i>in silico</i> de compostos bioativos com base em biomarcadores selecionados visando reverter resistência tumoral	Análise comparativa entre potenciais biomarcadores e Tinturas-Mãe	6	9	Concluído
7	Testes <i>in vitro</i> e microscopia de compostos bioativos (isolados ou combinados)	Análise comparativa entre bioprospecção individual e combinada	7	15	Concluído
8	Escrita dos Relatórios Técnicos e publicações científicas	Entrega de relatórios técnicos	6	12	Concluído

ANO 2 (2026/2027 – metas previstas e acima da meta, contados de abril de 2026 a março de 2027)

Nº	ATIVIDADES	MARCOS FÍSICOS	Início (mês)	Término (mês)	OBJETIVO ESTRATÉGICO
1	Continuação da avaliação <i>in vitro</i> (tinturas líquidas e liofilizadas), ensaio clonogênico, estratégia 3D e scMTT	Caracterização morfológica e metabólica para esferoide responsivo e resistente (CM)	1	6	OE.1
2	Avaliação molecular e multi-ômica das células em triagem 2D	Obtenção de perfil multi-ômico e assinaturas moleculares induzidas pelas tinturas	1	6	OE.1/OE.2

3	Coleta, Bioprospecção e <i>Screening</i> de novos espécimes isolados e combinados	Aquisição e análise comparativa bioprospectiva e bioeconômica baseada na nova estratégia computacional	1	12	OE.4
4	Triagem metabolômica e proteômica	Elucidação multi-ômica com dados processados (estatística uni e multivariada)	4	6	OE.3
5	Ensaio de viabilidade, clonogenicidade e modulação da resistência celular	Confluência ideal (80–90%), isolamento de células resistentes e tratamento adaptativo	4	6	OE.2
6	Microscopia integrada ao pipeline molecular	Interpretação da geração de subpopulações resistentes	5	8	OE.1/ OE.2
7	Escrita de relatório parcial, resumos, cartilhas e publicações	Entrega de publicações, cartilhas, relatório financeiro e resultados parciais	5	6	OE.6
8	Bioinformática integrada e rede farmacológica	Aquisição de biomarcadores e priorização de alvos	7	10	OE.4
9	Desenvolvimento de pipeline integrado <i>in silico</i>	Publicação de protocolos e ambientes computacionais	9	11	OE.4
10	Programa integrado de inovação, prototipagem e capacitação	Relatórios técnicos e detalhamento de pré-protótipos	9	12	OE.5
11	Ações de extensão, divulgação e popularização científica	Relatórios de impacto social, formulários de satisfação e produtos educacionais	1	12	OE.6
12	Escrita do relatório final, resumos e publicações científicas	Entrega de publicações, relatório financeiro e resultados finais	10	12	OE.1 à OE.6

19. Produtos

Com base nos achados do projeto iniciado em 2025, em que foi submetido e aprovado um aditivo de prazo de três meses, segue-se para a continuação do projeto neste ano de 2026, com a previsão de avançar sobre o alcance de TRL 5 em diante, com a verificação do potencial farmacêutico para identificação de compostos líderes, uso de novas estratégias experimentais químicas, biológicas e *in silico*, estruturação de combinações potencializadoras de efeito modulador e também formalizar o estabelecimento de atividades de extensão de valor bioeconômico circular. Dessa maneira, prevê-se às entregas dos produtos em determinados períodos, conforme apresentado abaixo:

ANO 1 (executado e com extensão de prazo): janeiro de 2025 a março de 2026.

Nº	PRODUTO	DESCRIÇÃO CONSOLIDADA	META ESTABELECIDADA	ENTREGA	RESPONSÁVEL	STATUS
1	Protótipo em TRL 2	Possíveis candidatos a fármacos (Extratos/Tinturas) associados a pelo menos 1 subtipo de PGCCs/MNGCs em CM	Protótipo validado em TRL 2	Mês 12-15	UFES / Fundação FEST	Concluído
2	Relatórios Técnicos (2)	Descrição metodológica completa por etapa do projeto (uso de espécimes medicinais, protocolos experimentais e computacionais)	2 relatórios técnicos	Mês 6 e 12	UFES	Concluído
3	Formação de Recursos Humanos	3 Iniciações Científicas, 2 Mestrados e 1 Doutorado (parcial) em Biotecnologia, Bioprospecção, Etnobiologia e Saúde Única	Formação multidisciplinar qualificada	Mês 12	UFES / Fundação FEST	Concluído
4	Artigo Científico Internacional	Publicação de pelo menos 1 artigo internacional em revista indexada (>A4)	1 artigo publicado/submetido	Mês 12	UFES / Fundação FEST	Em andamento
5	Divulgação Científica + Cartilha Informativa	≥4 painéis (infográficos/resumos científicos) nas redes NGHM + Cartilha com instruções formativas sobre uso de espécimes medicinais	4 painéis + 1 cartilha	Meses 1–12	UFES / Fundação FEST	Concluído
6	Prestação de Contas	Relatórios financeiros e administrativos parciais e final	2 prestações (M6 e M15)	Mês 6 e 15 (março de 2026)	Fundação FEST	Mês 6 concluído. Mês 15 será realizada em março de 2026.
7	Ações de Extensão (≥3)	Cursos, boletins, guias técnicos, jardins medicinais e cursos de receitas medicinais	≥3 ações multidisciplinares	Meses 1–12	UFES / Fundação FEST	Concluído

PRODUTOS ACIMA DA META DO ANO 1 (executado e com extensão de prazo)

Nº	PRODUTO EXTRA	DESCRIÇÃO	STATUS
8	Banco de Dados Online Público	Plataforma relacionando "Conhecimento Tradicional", "Espécime Medicinal", "Usos e Potencial Aplicação na Saúde" e "Destaque da Pesquisa"	Em desenvolvimento
9	Artigo Científico Internacional Adicional	Publicação adicional em revista indexada (>A4)	Em desenvolvimento
10	Livro Técnico-Científico	Livro sobre Bioprospecção e Bioeconomia aplicada à Saúde Única	Produzido/Em finalização

ANO 2 (2026/2027, de abril de 2026 a março de 2027)

Nº	PRODUTO	DESCRIÇÃO	META	PRODUTO FINAL ESPERADO
1	Workflow 2D/3D Padronizado	Triagem em novas linhagens (≥ 3 replicatas), esferoides com eficiência $\geq 80\%$	Comparação 2D vs 3D ($\geq 20\%$ diferença resistência)	Protocolo validado + Relatório técnico
2	Relatório de Custo e Tempo Experimental	Documentação de custo por experimento e tempo médio por etapa	Indicadores operacionais consolidados	Documento técnico comparativo
	(Acima da meta)	<i>Live cell analysis</i> + Co-cultura tumor-microambiente + Modelo preditivo inicial	Integração morfodinâmica	Artigo metodológico
3	Protocolo de Reversão de Resistência	Ressensibilização de ≥ 1 subpopulação tumoral resistente	Redução $\geq 30\%$ viabilidade celular	Relatório experimental validado
4	Modelo Computacional Preditivo	Modelo preliminar com validação cruzada interna	≥ 3 genes/proteínas caracterizados	Protótipo computacional funcional
	(Acima da meta)	<i>Machine learning</i> + Validação TCGA/GEO + Assinaturas robustas	Predição ampliada	Artigo internacional
5	Identificação de Assinaturas Transversais	≥ 3 assinaturas moleculares associadas à atividade antineoplásica	Correlação químico-fenotípica	Manuscrito científico
6	Banco de Dados Interno FAIR	Estruturação padronizada com metadados integrados	Comparação com bases públicas	Banco validado
	(Acima da meta)	Interface pública consultável	Acesso aberto parcial	Plataforma online + submissão de manuscrito

7	Biblioteca Ranqueada de Bioativos	Modelagem molecular, <i>docking</i> multi-alvo e análise de rede farmacológica	Lista priorizada de candidatos	Relatório técnico computacional
8	Relatório de Eficiência Computacional	Tempo médio de processamento, custo computacional e taxa de sucesso	Indicadores mensuráveis	Documento técnico
	(Acima da meta)	Automatização parcial + Integração multi-ômica + Validação prospectiva	<i>Pipeline</i> semi-automatizado	Registro técnico/metodológico
9	Pré-MVP Translacional Verde	Avaliação de viabilidade de ≥ 1 tintura/composto priorizado	Método verde escalável	Documento técnico translacional
10	Análise de Cadeia Produtiva e SUS	Custo preliminar + Integração Saúde Única e bioeconomia circular	Relatório estratégico	Dossiê técnico-regulatório
	(Acima da meta)	Pedido de patente + Parceria de escalonamento + Plano de negócios	Propriedade intelectual	Depósito formal
11	Nova Oficina Prática	Xaropes, jardins medicinais ou bioprodutos sustentáveis	≥ 1 nova oficina	Relatório de impacto
12	Webdocumentário Científico	Integração ciência, biodiversidade e Saúde Única	Projeto piloto audiovisual	Produto audiovisual final
13	Ampliação Institucional	Expansão junto à RNV, Parque Botânico, Casa Rosa (AFECC-HSRC) e outras instituições	≥ 100 participantes diretos	Relatório quantitativo
	(Acima da meta)	Programa contínuo comunitário + Rede colaborativa + Material digital aberto	Sustentabilidade social permanente	Plataforma educacional aberta

* As datas são estimadas, pois podem ocorrer em período vigente ou posterior ao previsto no projeto.

20. Plano de Trabalho para os Candidatos a Bolsa de Pesquisa

Os planos de trabalho previstos para os bolsistas vinculados a este projeto, são constituídos por etapas previstas na metodologia supracitada e divididas adequadamente, entre os pesquisadores do projeto. Salienta-se, que os docentes-pesquisadores, os professores doutores, dispensam, inicialmente, suas bolsas de incentivo à pesquisa vinculadas a este projeto, como contrapartida à realização deste, uma vez que está previsto em suas relações como docentes, a participação em projetos de incentivo à pesquisa e extensão universitária como forma de retorno à sociedade.

A seguir, apresenta-se um resumo das funções e plano de trabalho dos candidatos a bolsa de pesquisa.

Candidato (a) à bolsa de Coordenador(a) geral (DTI-A - Tabela CNPq)

O (a) pesquisador (a), doutor(a), precisa possuir experiência nas áreas salientadas nesta proposta de pesquisa, isto porque com um intuito de atuar efetivamente em todas as etapas de desenvolvimento do projeto de pesquisa a serem realizadas no *campus* da UFES-Vitória vinculada à pesquisa, notadamente, como líder do projeto. Assim, coordenará o projeto e toda a pesquisa envolvida. Em suma, realizar-se-á: reuniões para educação continuada e desenvolvimento do projeto; compartilhamento e discussão dos dados para validação no grupo de pesquisa proposto; análise crítica e estatística dos resultados/dados obtidos; gerenciar ações de extensão, assim como por acompanhar todas as etapas do projeto e a revisão final dos relatórios parcial e final, artigos e patentes; coordenará os estudos pré-clínicos e seguimento farmacoterapêutico, assim como auxiliará nos estudos translacionais e de bioprospecção; auxiliará na redação dos artigos para submissão/publicação em periódicos de alto impacto; realizará a gestão de todos os processos envolvidos na geração do protótipo de produto farmacêutico; organizará a síntese dos resultados alcançados para elaboração da apresentação à Vale.

Candidato (a) à bolsa de Aperfeiçoamento (AP - Graduado) - Pesquisador (a)

O (a) pesquisador (a), precisa possuir experiência nas áreas salientadas nesta proposta de pesquisa, isto porque com um intuito de atuar efetivamente em todas as etapas de desenvolvimento do projeto de pesquisa a serem realizadas no *campus* da UFES-Vitória vinculada à pesquisa, notadamente: Revisão da Literatura e período de treinamentos; Escrita do Projeto ao CEP; Análise dos Dados de Microscopia e Molecular; Estruturação e planejamento do *screening* bioprospectivo, bioeconômico e sustentável; Relatório Parcial de Atividades; Relatório Final de Atividades; Divulgação científica dos produtos obtidos; Redação de eventual(is) documento(s) de propriedade intelectual.

Atuará, ainda, no auxílio e supervisão dos estudantes de graduação e pós-graduação a serem recrutados para a execução dos trabalhos desta pesquisa, auxiliando-os com os procedimentos experimentais escrita de relatórios, pôsteres e demais comunicações científicas.

Fortalecer-se-á a equipe responsável pelo projeto de pesquisa, incluindo a expertise de um profissional qualificado de nível superior que possa atuar sobre a execução de demandas úteis ao desenvolvimento ou inovação do estudo. Prezando por uma participação unânime em inúmeras etapas do processo metodológico a ser desenvolvido da etapa bioprospectiva, bioeconômica da biodiversidade terrestre, atuando nos ensaios celulares com a organização e planejamento junto aos ICs, análises computacionais para bioprospecção *in silico* e validações *in vitro*, desenvolverá os desenhos experimentais dos estudos pré-clínicos; realizará estudos morfológicos e citológicos por meio de softwares gratuitos (*ImageJ* ou *Cellprofiler* ou *QuPath*), avaliará imagens obtidas por rastreamento de células únicas em tempo real com novas metodologias de scMTT e tempo adaptativa, auxiliará na estruturação dos dados de metabolômica e proteômica de NMR e MS, auxiliará na redação de patentes e dos artigos para submissão/publicação em periódicos de alto impacto, participará das reuniões para educação continuada e desenvolvimento do projeto e estará ajudando em quaisquer demandas que surgirem ao longo do projeto. Para tanto definir-se-á esse cargo segundo critérios específicos do coordenador geral do projeto.

Alunos de Iniciação científica (a recrutar – candidatos às bolsas de IC) – Auxiliares em pesquisa

Os(as) alunos(as) candidatos às posições de IC e PG, serão recrutados pelos professores coordenadores deste projeto e atuarão no desenvolvimento das etapas de pesquisa vinculadas a este participando dos procedimentos experimentais em laboratório. Deverão participar de eventos científicos

apresentando resultados da pesquisa na forma de apresentação oral ou posters, além de contribuir na confecção de relatórios e demais comunicações científicas nas redes sociais e deverão apresentar relatórios parcial e final dos resultados das pesquisas das quais participaram.

Visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as) que possam desenvolver uma expertise em estudos bioprospectivos e bioeconômicos em campo. Para tanto definir-se-á um(uma) novo(a) integrante a partir de processo seletivo.

Acompanhará e orientará os demais pesquisadores em início na carreira científica, indicando os principais conceitos e técnicas a serem utilizadas, além de revisar os desenvolvimentos implementados. Ademais, fortalecer-se-á a equipe responsável pelo projeto de pesquisa, incluindo a expertise de um profissional graduado que possa atuar sobre a execução de demandas úteis ao desenvolvimento ou inovação do estudo. Assim, ocorrer-se-á a participação em etapas do processo metodológico a ser desenvolvido para o objetivo proposto para a hipótese e pergunta norteadora planejado para o(a) integrante a ser inserido(a) após processo seletivo. Dessa forma, atuar-se-á na etapa bioprospectiva bioeconômica da biodiversidade terrestre ou nos ensaios celulares com a organização e planejamento junto aos ICs ou nas análises computacionais para bioprospecção *in silico* e validações *in vitro* ou nos desenhos experimentais dos estudos pré-clínicos e estudos morfológicos e citológicos por meio de softwares gratuitos (*ImageJ* ou *Cellprofiler* ou *QuPath*) ou na avaliação das imagens obtidas por rastreamento de células únicas em tempo real com novas metodologias de scRNA-seq e terapia adaptativa ou na estruturação e análise dos dados de metabolômica e proteômica de NMR e MS.

Aluno de Apoio à extensão (AE)

O(a) aluno(a) candidato(a) à posição de AE, será recrutado(a) pelos professores coordenadores deste projeto e atuarão no desenvolvimento das ações de extensão vinculadas a este projeto, participando das ações de extensão. Deverão participar de eventos, além de contribuir na confecção de relatórios e demais comunicações científicas nas redes sociais e deverão apresentar relatórios parcial e final dos resultados das pesquisas das quais participaram.

21. Referências Bibliográficas da Pesquisa

- AGUILAR, Alfredo; TWARDOWSKI, Tomasz; WOHLGEMUTH, Roland. Bioeconomy for sustainable development. **Biotechnology Journal**, v. 14, n. 8, p. 1800638, 2019.
- ALMEIDA, Alisson Andrade *et al.* Molecular bioprospecting of plant extracts: Experience report of the BIOPROS/UFV group in the search for antitumor compounds. **Revista Fitos**, v. 16, Supl. 2, p. 238-246, 2022.
- ANIFOWOSE, Saheed O. *et al.* Efforts in Bioprospecting Research: A Survey of Novel Anticancer Phytochemicals Reported in the Last Decade. **Molecules**, v. 27, n. 23, p. 8307, 2022.
- BAAK, Jan P.A. *et al.* The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. **Cancer**, v. 56, n. 2, p. 374-382, 1985.
- BAUER, Mareike F. *et al.* Cell-In-Cell Structures in Early Breast Cancer Are Prognostically Valuable. **Cells**, v. 12, n. 1, p. 81, 2022.
- BEGNINI, Karine R. *et al.* Bioimaging approaches for quantification of individual cell behavior during cell fate

- decisions. **Biochemical Society Transactions**, v. 50, n. 1, p. 513-527, 2022.
- CASOTTI, Matheus Correia *et al.* Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success. **Genes**, v. 14, n. 4, p. 801, 2023.
- CASOTTI, Matheus Correia *et al.* Construindo redes de interação proteína-proteína por curadoria manual. In: BIOINFO# 02-Revista Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional. **Alfahelix Publicações**, Ed. 02, p. 114-161, 2022.
- CHAUDHRY, Gul-e-Saba *et al.* Cancer and apoptosis: The apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 842376, 2022.
- CHEN, Miao; XIE, Songbo. Therapeutic targeting of cellular stress responses in cancer. **Thoracic cancer**, v. 9, n. 12, p. 1575-1582, 2018.
- COSTA-LOTUFO, Leticia Veras *et al.* Bioprospecting macroalgae, marine and terrestrial invertebrates & their associated microbiota. **Biota Neotropica**, v. 22, 2022.
- DA SILVA, AWS, VRANKEN, WF (2012). ACPYPE—AnteChamber PYthon Parser interfacE. **Biomed Central Res Notes**, 5(1):367, 2012.
- DEBNATH, Jayanta. The multifaceted roles of autophagy in tumors—implications for breast cancer. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 16, p. 173-187, 2011.
- DEMIN, Sergei; BERDIEVA, Mariia; GOODKOV, Andrew. Cell-cell fusions and cell-in-cell phenomena in healthy cells and cancer: Lessons from protists and invertebrates. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 96-105.
- DEY, Pranab; GHOSHAL, Sushmita; PATTARI, Sanjib Kumar. Nuclear image morphometry and cytologic grade of breast carcinoma. **Analytical and Quantitative Cytology and Histology**, v. 22, n. 6, p. 483-485, 2000.
- EL-SAYED, El-Sayed R. *et al.* Bioprospecting endophytic fungi for bioactive metabolites and use of irradiation to improve their bioactivities. **AMB Express**, v. 12, n. 1, p. 46, 2022.
- ERENPREISA, Jekaterina *et al.* Paradoxes of cancer: Survival at the brink. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, v. 81, p. 119-131, 2022.
- ERRINGTON, Rachel J. *et al.* Time-Lapse Microscopy Approaches to Track Cell Cycle and Lineage Progression at the Single-Cell Level. **Current protocols in cytometry**, v. 64, n. 1, p. 12.4. 1-12.4. 13, 2013.
- EVIDENTE, Antonio *et al.* Fungal metabolites with anticancer activity. **Natural Product Reports**, v. 31, n. 5, p. 617-627, 2014.
- FEI, Fei *et al.* The number of polyploid giant cancer cells and epithelial-mesenchymal transition-related proteins are associated with invasion and metastasis in human breast cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 34, p. 1-13, 2015.
- FILIPPI-CHIELA, Eduardo C. *et al.* Nuclear Morphometric Analysis (NMA): Screening of Senescence, Apoptosis and Nuclear Irregularities. **PLoS One**, v. 7, p. e42522, 2012.
- FISCHER, Andrew H. The diagnostic pathology of the nuclear envelope in human cancers. **Cancer Biology and the Nuclear Envelope: Recent Advances May Elucidate Past Paradoxes**, p. 49-75, 2014.
- FULDA, Simone *et al.* Cellular stress responses: cell survival and cell death. **International journal of cell biology**, v. 2010, 2010.
- GALLUZZI, Lorenzo; YAMAZAKI, Takahiro; KROEMER, Guido. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 19, n. 11, p. 731-745, 2018.

- GEDYE, Craig; NAVANI, Vishal. Find the path of least resistance: Adaptive therapy to delay treatment failure and improve outcomes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1877, n. 2, p. 188-191, 2022.
- GHOSHAL, Pubali *et al.* Comparative Evaluation Of Two Cytological Grading Systems With Histopathological Grading In Carcinoma Breast. **Journal of Pharmaceutical Negative Results**, p. 7403-7409, 2023.
- GIRDHAR, Ankita *et al.* Significance of Nuclear Morphometry in Breast Lesions: A Cross-Sectional Study. **Cureus**, v. 15, n. 5, 2023.
- GIULIANO, Antonio; NUDDS, Aimee. Understanding cytology as a useful tool for the general practitioner. **Companion Animal**, v. 18, n. 7, p. 308-313, 2013.
- GUPTA, Aditi *et al.* Fungal Endophytes: Microfactories of Novel Bioactive Compounds with Therapeutic Interventions; A Comprehensive Review on the Biotechnological Developments in the Field of Fungal Endophytic Biology over the Last Decade. **Biomolecules**, v. 13, n. 7, p. 1038, 2023.
- HILSENBECK, Oliver *et al.* Software tools for single-cell tracking and quantification of cellular and molecular properties. **Nature biotechnology**, v. 34, n. 7, p. 703-706, 2016.
- HOW, Chee Wun *et al.* How far have we explored fungi to fight cancer?. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 976-989.
- HUANG, Sui; ERNBERG, Ingemar; KAUFFMAN, Stuart. Cancer attractors: a systems view of tumors from a gene network dynamics and developmental perspective. In: **Seminars in cell & developmental biology**. Academic Press, 2009. p. 869-876.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil, p. 160, 2022.
- KAM, Yoonseok *et al.* Evolutionary strategy for systemic therapy of metastatic breast cancer: balancing response with suppression of resistance. **Women's Health**, v. 10, n. 4, p. 423-430, 2014.
- KANG, Joyce B. *et al.* Mapping the dynamic genetic regulatory architecture of HLA genes at single-cell resolution. **medRxiv**, p. 2023.03. 14.23287257, 2023.
- KASHYAP, Anamika *et al.* Role of nuclear morphometry in breast cancer and its correlation with cytomorphological grading of breast cancer: A study of 64 cases. **Journal of cytology**, v. 35, n. 1, p. 41, 2018.
- KLAAS, Elizabeth *et al.* Advanced breast cancer metastasized in the brain: treatment standards and innovations. **Journal of cancer metastasis and treatment**, v. 9, n. 23, 2023.
- KOH, Clara WT *et al.* STAGEs: A web-based tool that integrates data visualization and pathway enrichment analysis for gene expression studies. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 7135, 2023.
- KÜNZLER, Markus. How fungi defend themselves against microbial competitors and animal predators. **PLOS Pathogens**, v. 14, n. 9, p. e1007184, 2018.
- KURNAZ, Mehmet Levent; KURNAZ, Isil Aksan. Commercialization of medicinal bioeconomy resources and sustainability. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 22, p. 100484, 2021.
- LARSSON, Lars-Inge *et al.* Syncytin and cancer cell fusions. **The Scientific World Journal**, v. 7, p. 1193-1197, 2007.
- LARSSON, Lars-Inge; BJERREGAARD, Bolette; TALTS, Jan Fredrik. Cell fusions in mammals. **Histochemistry and cell biology**, v. 129, p. 551-561, 2008.
- LIU, Jinsong; ERENPREISA, Jekaterina; SIKORA, Ewa. Polyploid giant cancer cells: An emerging new field of cancer biology. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, v. 81, p. 1-4, 2022.

- MEIRA, Débora Dummer *et al.* Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanisms of sensitisation of cervical cancer cells. **British journal of cancer**, v. 101, n. 5, p. 782-794, 2009.
- MEIRA, Débora Dummer *et al.* Clotrimazole decreases human breast cancer cells viability through alterations in cytoskeleton-associated glycolytic enzymes. **Molecular genetics and metabolism**, v. 84, n. 4, p. 354-362, 2005.
- MIRZAYANS, Razmik; ANDRAIS, Bonnie; MURRAY, David. Roles of polyploid/multinucleated giant cancer cells in metastasis and disease relapse following anticancer treatment. **Cancers**, v. 10, n. 4, p. 118, 2018a.
- MIRZAYANS, Razmik; ANDRAIS, Bonnie; MURRAY, David. Viability assessment following anticancer treatment requires single-cell visualization. **Cancers**, v. 10, n. 8, p. 255, 2018b.
- MIRZAYANS, Razmik; MURRAY, David. Intratumor heterogeneity and therapy resistance: Contributions of dormancy, apoptosis reversal (anastasis) and cell fusion to disease recurrence. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1308, 2020.
- MIRZAYANS, Razmik; MURRAY, David. Intratumor Heterogeneity and Treatment Resistance of Solid Tumors with a Focus on Polyploid/Senescent Giant Cancer Cells (PGCCs). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 14, p. 11534, 2023.
- MIRZAYANS, Razmik; MURRAY, David. What are the reasons for continuing failures in cancer therapy? Are misleading/inappropriate preclinical assays to be blamed? Might some modern therapies cause more harm than benefit?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 13217, 2022.
- MORRIS, GM *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: auto-mated docking with selective receptor flexibility. **J. ComputChem**, 30(16):2785–2791, 2009.
- NAKHJAVANI, Maryam; SAMARASINGHE, Rasika M.; SHIGDAR, Sarah. Triple-negative breast cancer brain metastasis: An update on druggable targets, current clinical trials, and future treatment options. **Drug Discovery Today**, v. 27, n. 5, p. 1298-1314, 2022.
- NICULESCU, Vladimir F. The evolutionary cancer genome theory and its reasoning. **Genetics in Medicine Open**, p. 100809, 2023.
- NIJMAN, Sebastian MB. Perturbation-driven entropy as a source of cancer cell heterogeneity. **Trends in Cancer**, v. 6, n. 6, p. 454-461, 2020.
- OKAMOTO, Masami. Cellular morphology and functional characteristics of breast cancer cells. **Medical Research Archives**, v. 11, n. 4, 2023.
- PAUL, B. Victor. Breast carcinoma: A correlative study between cytological and histological grading. **Journal of Cardiovascular Disease Research**, v. 13, n. 5, 2022.
- PINTO, Fátima R.G. Caderno de referência 2: citopatologia não ginecológica. **CEPESC Brasília: Ministério da Saúde**, v. 1, p. 86, 2012.
- PUIG-SAEENZ, Carles *et al.* A Holistic Approach to Hard-to-Treat Cancers: The Future of Immunotherapy for Glioblastoma, Triple Negative Breast Cancer, and Advanced Prostate Cancer. **Biomedicines**, v. 11, n. 2100, 2023.
- RAKHA, Emad A. *et al.* Breast cancer histologic grading using digital microscopy: concordance and outcome association. **Journal of clinical pathology**, v. 71, n. 8, p. 680-686, 2018.
- SAINI, Geetanjali *et al.* Polyploid giant cancer cell characterization: New frontiers in predicting response to chemotherapy in breast cancer. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 220-231.
- SANTOS, Marcell de Oliveira *et al.* Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023.

- SIKORA, Ewa *et al.* Therapy-induced polyploidization and senescence: Coincidence or interconnection? In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 83-95.
- SILVA, Dulce Helena Siqueira *et al.* Bioprospecting as a strategy for conservation and sustainable use of the Brazilian Flora. **Biota Neotropica**, v. 22, 2022.
- SMOLARZ, Beata; NOWAK, Anna Zadrożna; ROMANOWICZ, Hanna. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). **Cancers**, v. 14, n. 10, p. 2569, 2022.
- STEPHENSON, P. J.; DAMERELL, Anca. Bioeconomy and Circular Economy Approaches Need to Enhance the Focus on Biodiversity to Achieve Sustainability. **Sustainability**, v. 14, n. 17, p. 10643, 2022.
- STEWART, J J. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **J Mol Model**, v.13, p.1173-1213, 2007.
- TIKU, Anupama Razdan. Antimicrobial compounds (phytoanticipins and phytoalexins) and their role in plant defense. **Co-Evolution of Secondary Metabolites**, p. 845-868, 2020.
- VEERARAGHAVAN, Jamunarani *et al.* Recurrent and pathological gene fusions in breast cancer: current advances in genomic discovery and clinical implications. **Breast cancer research and treatment**, v. 158, p. 219-232, 2016.
- VENCIONECK DUTRA, Jean Carlos *et al.* Cereus jamacaru DC hydroalcoholic extract promotes anti-cytotoxic and antitumor activity. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 4, p. 130, 2018.
- WAS, Halina *et al.* Polyploidy formation in cancer cells: How a Trojan horse is born. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 24-36.
- WU, Hung-Tsung *et al.* In vivo and in vitro anti-tumor effects of fungal extracts. **Molecules**, v. 19, n. 2, p. 2546, 2014.
- ZHANG, Shiwu *et al.* Generation of cancer stem-like cells through the formation of polyploid giant cancer cells. **Oncogene**, v. 33, n. 1, p. 116-128, 2014.
- ZHAO, Chen-Liang; CHIK, Wai-I.; ZHANG, Hong-Jie. Bioprospecting and bioassay-guided isolation of medicinal plants—A tool for drug discovery. In: **Evidence-Based Validation of Herbal Medicine**. Elsevier, 2022. p. 511-537.
- ZHOU, Xinyue *et al.* Polyploid giant cancer cells and cancer progression. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 1017588, 2022.
- ZHU, Jin *et al.* Cellular stress associated with aneuploidy. **Developmental cell**, v. 44, n. 4, p. 420-431, 2018.

22. Orçamento Resumido

Fluxo de caixa do projeto (capital e custeio), Bolsas de Pesquisa e Cálculo Geral evidenciado no Anexo referente ao Formulário para detalhamento do orçamento da proposta de projeto de pesquisa e desenvolvimento

23. Informações Adicionais

Infraestrutura necessária já existente no Núcleo de Genética Humana e Molecular da UFES

Item	Quantidade	Local
Termocicladores (PCR e qPCR)	6	NGHM/UFES
Centrífugas	4	NGHM/UFES

Nanodrop	1	NGHM/UFES
Qubit	1	NGHM/UFES
Balanças de precisão	2	NGHM/UFES
Cubas de Eletroforese (Agarose e Poliacrilamida)	4	NGHM/UFES
Sala Completa de Cultura Celular	1	NGHM/UFES
Sistema de Água Ultrapura e Destilada	1	NGHM/UFES
Transiluminador	1	NGHM/UFES
Sequenciador (<i>Miseq Illumina</i>)	1	NGHM/UFES
Sequenciadores (<i>Abi Prism 3500 Genetic Analyzer</i>)	1	NGHM/UFES

Candidatos a bolsas de pesquisa

Candidato	Departamento	Função	Número de Bolsistas
A definir	A definir	Iniciação Científica (1º e 2º Semestre)	3
A definir	A definir	Apoio à Extensão (1º e 2º Semestre)	4
A definir	A definir	Aperfeiçoamento (AP - Graduado)	2
A definir	A definir	Mestrado (1º e 2º Semestre)	1

Candidatos a bolsas de pesquisa que possuem vínculo empregatício

Pesquisador	Entidade	Departamento	Função atual
Débora Dummer Meira	UFES	DCBIO/CCHN	Líder e coordenadora do projeto de pesquisa.

24. Anexos

N	Anexo	Descrição
1	Planilha Orçamentária Detalhada	Estrutura orçamentária do projeto.

25. Assinaturas

Preparado por:

Débora Dummer Meira
Coordenadora

Iúri Drumond Louro
Coordenador Adjunto

Este documento foi assinado eletronicamente por Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV.
Para verificar as assinaturas vá ao site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 4FCF-4E73-D53D-07C1. This document has been electronically signed by Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. To verify the signatures, go to the site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code 4FCF-4E73-D53D-07C1.





Formulário para detalhamento do orçamento da proposta de projeto de pesquisa e desenvolvimento

Projeto

DADOS DO PROJETO (não abrevie)

Título do Projeto:	Aplicação biotecnológica e farmacêutica dos produtos naturais obtidos da Reserva Natural Vale para o tratamento do câncer		
Projeto em Rede ?	Individual	Título da rede (se aplicável)	-
Instituição Líder:	Universidade Federal do Espírito Santo		
Coordenador:	Profa. Dra. Débora Dummer Meira		
Duração do Projeto (em meses):	27	Data de Início	27/12/2024

Este documento foi assinado eletronicamente por Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. Para verificar as assinaturas vá ao site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 4FCF-4E73-D53D-07C1. This document has been digitally signed by {signersNames}. This document has been electronically signed by Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho and Laila Carine Campos Medeiros - IAV. To verify the signatures, go to the site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code 4FCF-4E73-D53D-07C1.



DADOS DO PARCEIRO (não abrevie)

Instituição:	Universidade Federal do Espírito Santo
Responsável:	Profa. Dra. Débora Dummer Meira

ORÇAMENTO DETALHADO - Bolsas de pesquisa

Tipo de Bolsa	Justificativa	Quantidade	Duração (meses)	Custo Unitário	Custo Total	Valor Ano 1 (Primeiros 6 meses)	Valor Ano 1 (Últimos 6 meses)	Aditivo de Tempo	Valor Ano 2	Valor Ano 3
Coordenador geral (DTI-A FAPES)	Coordenar o projeto e toda a pesquisa envolvida - Dra. Débora Dummer Meira. Em suma, Dra. Débora, realizar-se-á: reuniões para educação continuada e desenvolvimento do projeto; compartilhamento e discussão dos dados para validação no grupo de pesquisa proposto; análise crítica e estatística dos resultados obtidos; apresentar sobre de	1	12	R\$ 5.200,00	R\$ 62.400,00	R\$ -	R\$ 62.400,00	R\$ 15.600,00	R\$ -	R\$ -
Coordenador geral (DTI-A FAPES)	Coordenar o projeto e toda a pesquisa envolvida - Dra. Débora Dummer Meira. Em suma, Dra. Débora, realizar-se-á: reuniões para educação continuada e desenvolvimento do projeto; compartilhamento e discussão dos dados para validação no grupo de pesquisa proposto; análise crítica e estatística dos resultados obtidos; apresentar sobre de	1	12	R\$ 5.200,00	R\$ 62.400,00	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 62.400,00	R\$ -
Bolsa de DTI (Tabela FAPES)	Fortalecer-se-á a equipe responsável pelo projeto de pesquisa, incluindo a expertise de um profissional qualificado de nível superior que possa atuar sobre a execução de demandas úteis ao desenvolvimento ou inovação do estudo. Prezando por uma participação unânime em inúmeras etapas do processo, envolvendo a fase de desenvolvimento, da análise, visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as), que possam desenvolver uma expertise. Visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as), que possam desenvolver uma expertise.	1	12	R\$ 3.000,00	R\$ 36.000,00	R\$ 15.000,00	R\$ 21.000,00	R\$ 9.000,00	R\$ -	R\$ -
Iniciação Científica (Tabela FAPES)	Fortalecer-se-á a equipe responsável pelo projeto de pesquisa, incluindo a expertise de um profissional qualificado de nível superior que possa atuar sobre a execução de demandas úteis ao desenvolvimento ou inovação do estudo. Prezando por uma participação unânime em inúmeras etapas do processo, envolvendo a fase de desenvolvimento, da análise, visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as), que possam desenvolver uma expertise. Visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as), que possam desenvolver uma expertise.	1	8	R\$ 700,00	R\$ 5.600,00	R\$ 4.200,00	R\$ 1.400,00	R\$ 2.100,00	R\$ -	R\$ -
Iniciação Científica (Tabela FAPES)	Fortalecer-se-á a equipe responsável pelo projeto de pesquisa, incluindo a expertise de um profissional qualificado de nível superior que possa atuar sobre a execução de demandas úteis ao desenvolvimento ou inovação do estudo. Prezando por uma participação unânime em inúmeras etapas do processo, envolvendo a fase de desenvolvimento, da análise, visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as), que possam desenvolver uma expertise. Visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as), que possam desenvolver uma expertise.	2	8	R\$ 700,00	R\$ 11.200,00	R\$ -	R\$ 11.200,00	R\$ 4.200,00	R\$ -	R\$ -
Seguro de Vida (FEST)	Proteção quanto a qualquer dono eventual aos recursos humanos do projeto de pesquisa.	6	12	R\$ 6,92	R\$ 498,27	R\$ 73,76	R\$ 372,85	R\$ 51,66	R\$ -	R\$ -
Mestrado	O bolsista de mestrado atuará nos estudos celulares e moleculares, ferramentas de bioinformática, microscopia e química analítica.	1	12	R\$ 2.100,00	R\$ 25.200,00	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 25.200,00	R\$ -
Aperfeiçoamento (AP - Graduado)	Será responsável por auxiliar na padronização de protocolos experimentais, manutenção de culturas celulares, coleta e preparo de amostras, além de colaborar na análise de parâmetros morfológicos e metabólicos.	3	12	R\$ 1.000,00	R\$ 36.000,00	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 36.000,00	R\$ -
Apoio à Extensão	Será direcionada à divulgação científica e extensão universitária, com foco na comunicação de resultados à sociedade e na construção de uma ponte entre ciência, sustentabilidade e bioeconomia.	1	12	R\$ 700,00	R\$ 8.400,00	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 8.400,00	R\$ -
Iniciação Científica	Visando capacitar novos futuros pesquisadores(as) estimulados pela pesquisa e que tenham interesse pelo desenvolvimento científico ao decorrer da graduação, prezando pela multidisciplinaridade, criticidade, inclusão e gestão, buscar-se-á fomentar a inserção de novos futuros pesquisadores(as), que possam desenvolver uma expertise.	3	12	R\$ 700,00	R\$ 25.200,00	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 25.200,00	R\$ -
TOTAL BOLSAS					R\$ 272.898,27	R\$ 19.273,76	R\$ 96.372,85	R\$ 30.951,66	R\$ 157.200,00	R\$ -

ORÇAMENTO DETALHADO - Materiais, Serviços e Demais despesas

Item	Descrição	Quantidade	Custo Unitário	Custo Total	Valor Ano 1 (Primeiros 6 meses)	Valor Ano 1 (Últimos 6 meses)	Aditivo de Tempo	Valor Ano 2	Valor Ano 3
Viagens	Combustível para visita a Reserva Natural Vale. Tendo em vista a necessidade de direcionamento para a Reserva Natural Vale com automóvel próprio, prevê a inclusão de um custo de 400 reais em combustível/ manutenção do carro para um total de um limite máximo de 5 visitas ao ano até a RNV para oficinas, coleta, manuseio de espécimes, dentre outras atividades solicitadas pela Vale e/ou demandadas pelo projeto de pesquisa.	5	R\$ 400,00	R\$ 2.000,00	R\$ 531,47	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Viagens	Passagem, hospedagem, alimentação e deslocamento (Capitais - Tabela CNPq/FAPES): Em busca de divulgar e popularizar a parceria UFES e Vale com uma pesquisa pioneira e de destaque nacional e internacional, prevê-se-á a participação em cerca de 4 eventos no ano como no Encontro da Farmacopeia Brasileira (Em geral, ocorre em Brasília - DF) ou planejar a ida ao 14th International Meeting of the World Pharmacopoeias e/ou American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting e/ou European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2024 e/ou Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) Annual Meeting e/ou American Society for Cell Biology (ASCB) Annual Meeting e/ou European Congress of Cell Biology (ECCB) e/ou Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental e/ou Congresso Nacional de Farmácia e Farmacopeia e/ou Congresso da Sociedade Brasileira de Biologia Celular (SBBC) e/ou Congresso Brasileiro de Ciências Farmacológicas (CBCF).	4	R\$ 320,00	R\$ 1.280,00	R\$ 4.416,12	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Viagens	Passagem, hospedagem, alimentação e deslocamento (Demais localidades - Tabela CNPq/FAPES): Em busca de divulgar e popularizar a parceria UFES e Vale com uma pesquisa pioneira e de destaque nacional e internacional, prevê-se-á a estruturação, organização, planejamento e preparo de oficinas por meio de um evento de extensão durante 3 dias que possa valorizar a conexão entre sociedade, meio ambiente e pesquisa científica, demandando-se assim de um contingente de em torno de 8 pessoas que possam responsabilizar pela ida à reserva natural Vale para organizar e estruturar as demandas científicas.	8	R\$ 320,00	R\$ 2.560,00	R\$ 1.182,16	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -

Este documento foi assinado eletronicamente por Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. Para verificar as assinaturas vá ao site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 4FCF-4E73-D53D-07C1. This document has been digitally signed by {signersNames} - This document has been electronically signed by Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. To verify the signatures, go to the site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code 4FCF-4E73-D53D-07C1.

Viagens	Combustível para visita a Reserva Natural Vale: Tendo em vista a necessidade de direcionamento para a Reserva Natural Vale com automóvel próprio, prevê a inclusão de um custo de 400 reais em combustível/manutenção do carro para um total de um limite máximo de 5 visitas ao ano até a RNV para oficinas, coleta, manuseio de espécimes, dentre outras atividades solicitadas pela Vale e/ou demandadas pelo projeto de pesquisa.	5	R\$	400,00	R\$	2.000,00	R\$	-	R\$	-	R\$	-	R\$	2.000,00	R\$	-
Viagens	Despesas complementares nas visitas à Reserva Natural Vale.	15	R\$	320,00	R\$	4.800,00	R\$	-	R\$	-	R\$	-	R\$	4.800,00	R\$	-
Viagens	Passagem, hospedagem, alimentação e deslocamento (Demais localidades - Tabela CNPq/FAPES): Em busca de divulgar e popularizar a parceria UFES e Vale com uma pesquisa pioneira e de destaque nacional e internacional, prevê-se à estruturação, organização, planejamento e preparo de oficinas por meio de um evento de extensão durante 3 dias que possa valorizar a conexão entre sociedade, meio ambiente e pesquisa científica, demandando-se assim de um contingente de em torno de 4 pessoas que possam responsabilizar pela ida à reserva natural Vale para organizar e estruturar as demandas científicas.	6	R\$	381,14	R\$	2.286,84	R\$	-	R\$	-	R\$	-	R\$	2.286,84	R\$	-
Material permanente nacional	Tablet: Visar-se-á a compra de um tablet que possua: certificação IP68 (impermeável e resistente em ambientes úmidos e sujos), proteção militar (MIL-STD-810G, resistente a choques, quedas, vibrações, temperaturas extremas e radiação solar), corpo ruggedizado (suportar impactos e uso intenso), alta capacidade de bateria (mínimo de 10.000 mAh, suportar longas jornadas de campo), com tecnologia de carregamento rápido, com GPS de Alta Precisão (navegação e georreferenciamento em áreas de floresta densa), com conectividade 4G/5G (acesso à internet mesmo em áreas remotas), portas USB e microSD (transferência de dados e expansão de armazenamento), tela de 8 a 10 polegadas (visualização e manuseio sem comprometer a portabilidade), resolução Full HD (visualização clara de mapas, imagens e dados), tela antirreflexo (visibilidade clara mesmo sob luz solar direta), sensibilidade ao toque com luvas (uso sem a necessidade de remover luvas de proteção), processador octa-core, pelo menos 4GB de RAM, armazenamento interno de 64GB (expansível), câmera traseira de 12MP ou superior, câmera frontal de 5MP ou superior, sistema operacional android ou windows e software de coleta de dados e mapeamento (ex.: ArcGIS, QGIS, e aplicativos de anotações de campo). Isto se justifica pelo fato de que o tablet fornecerá um equilíbrio ideal entre o tamanho da tela e a portabilidade, facilitando o transporte e o uso em campo, a execução de uma variedade de aplicativos essenciais para a pesquisa, como softwares de GPS, mapeamento, identificação de espécies, e coleta de dados, a coleta e registro de dados diretamente no local, reduzindo a chance de erros e perda de informações, a comunicação com a equipe e envio de dados em tempo real, melhorando a coordenação e eficiência das pesquisas, a capacidade de capturar fotos e vídeos de alta qualidade para documentar descobertas e condições de campo, suportar as condições adversas encontradas em ambientes de floresta, garantindo que o dispositivo funcione mesmo em.	1	R\$	2.300,00	R\$	2.300,00	R\$	3.247,62	R\$	1.000,00	R\$	-	R\$	-	R\$	-
Material permanente nacional	Computador CPU/Notebook: 1 computador de mesa com CPUs completos, monitores (2) e demais acessórios (mouse, teclado e hardware) equivalente à R\$ 10.000,00, composto por: Memória RAM de 32GB (2x16GB), DDR5, 4800MHz; Expansível até 64 GB (2 slots UDIMM); Teclado Dell KB216; Monitor, Placa de vídeo NVIDIA® GeForce RTX™ 3060, 12GB GDDR6, Diver Killer™ 1675 wireless, Armazenamento por SSD de 1TB PCIe NVMe M.2; Mouse óptico Dell - MS116; Placa de Rede local sem fio (WiLAN) Intel® Killer™ AX1675 taxa de transferência de até 2500 Mbps, Wi-Fi 6E (802.11ax) 2x2 e Rede local com fio (LAN) Ethernet RJ45 Gigabit 10/100/1000 Mbps com Bluetooth®; Processador de 13ª geração Intel® Core™ i7-13700 (16-core, cache de 24MB, 2.1 GHz até 5.1GHz) e Sistema Térmico Air Cooling. Visando o aprimoramento das análises de Bioinformática e Biologia de Sistemas, são necessários 2 computadores capazes de suportar as demandas de hardware e software do estudo, associados à estruturação dos ensaios in silico por Biologia de Sistemas, assim como o desenvolvimento de um pipeline/workflow através de inteligência artificial para a caracterização, diagnóstico, previsão e personalização terapêutica. O modelo de desktop da Dell XPS Desktop 8960 foi selecionado por ser um computador robusto para as análises de Bioinformática/IA e por possuir elementos que fornecem suporte para alto desempenho e multitarefas simultaneamente, segurança, velocidade, alta resolução e desempenho em Bioinformática, baixo consumo de energia, mais resistência contra perdas ou corrupção de arquivos por interferências magnéticas, capacidade de transferência de dados entre	1	R\$	10.000,00	R\$	10.000,00			R\$	8.052,35	R\$	26.400,00	R\$	-	R\$	-
Material permanente nacional	PC robusto para realizar as análises computacionais avançadas, Contador, nobreak, balança analítica, destilador, microscópio e espectrofotômetro. Material permanente para adequação do espaço físico.	1	R\$	150.000,00	R\$	150.000,00	R\$	-	R\$	-	R\$	-	R\$	150.000,00	R\$	-

Este documento foi assinado eletronicamente por Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV.

Para verificar as assinaturas vá ao site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 4FCF-4E73-D53D-07C1. This document has been digitally signed by {signersNames} - This document has been electronically signed by Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. To verify the signatures, go to the site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code 4FCF-4E73-D53D-07C1 .

Material de consumo	Material de consumo para a fase pré-clínica/translacional de obtenção do candidato a fármaco. Em síntese, o valor aqui solicitado será direcionado para: desenvolvimento de cultura celular visando a validação de estudos pré-clínicos que consideram os perfis celulares únicos de cada célula individualmente (single cell), assim como, a incorporação de inovações referente a abordagens adaptativas frente a progressão evolutiva do tumor, associando-se ao estresse celular sobre linhagens celulares de câncer. Ademais, incluem-se materiais plásticos / descartáveis necessários para o cultivo celular, realização de ensaios de MTT, scMTT, EC e outras metodologias, visando identificar a viabilidade celular e a capacidade clonogênica. Os itens específicos (MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide), DMSO (Dimetilsulfoxido), Trypan Blue Solution) serão os reagentes necessários à avaliação da viabilidade celular. Quanto aos itens: Soro fetal bovino, Penicilina-estreptomicina (10.000U/mL), Tripsina (2.5%), PBS ph 7.2, Meio de cultura de Linhagens cancerígenas - DMEM, Suplemento de cultura (0,2 mM de aminoácidos e anfotericina B 2,5 mg/mL), Recarga de nitrogênio líquido para criopreservação de células (cerca de 1L por dia e recargas de 20 L a cada dia), Recargas de CO2 para estufa de cultura celular (cada recarga dde 25 kg, sendo 2 recargas por ano), Pipeta	1	R\$ 145.437,54	R\$ 145.437,54	R\$ 97.456,42	R\$ 23.279,02	R\$ -	R\$ -	
Material de consumo	Material de consumo para bioprospecção e caracterização de novos compostos bioativos por meio de metabotômica e proteômica: Coomassie Brilliant Blue G-250, 2-Mercaptoethanol, Triton X- 100, Sodium dodecyl sulfate, Bovine serum albumin (2x crystallized), Nitrogênio Líquido, MIQ H2O, Tris-HCL, Acrilamide, Glicerol, Bromophenol Blue, 13C sorbitol, Corticosterone, Ampicilin, Metanol (MeOH), Methyl tert-butyl ether (MTBE), Trypsin/Lys-C, 5% acetonitrile, 0.5% formic acid, Nanopure water, Speed Vac, Freeze dryer, FastPrep-96 homogenizer, Flask shaker incubator, Falcon, Eppendorf, Screw-cap microcentrifuge tubes, Deuterium oxide (D2O, 99.8 atom% D), 3-(trimethylsilyl) propionic-2,2,3,3-d4acid sodium salt (TMSP-d4, 99.8 atom% D), 3. Dimethyl sulfoxide-d6 (DMSO-d6, 99.8 atom% D), 13C6-glucose (99% 13C), 13C2-acetate (99% 13C), Wash buffer, phosphate-buffered saline (PBS), NaCl, KCl, Na2HPO4, KH2PO4.	1	R\$ 43.437,55	R\$ 43.437,55	R\$ 40.000,00		R\$ -	R\$ -	
Material de consumo	Material de consumo para a fase pré-clínica/translacional de obtenção do candidato a fármaco. Em síntese, o valor aqui solicitado será direcionado para: desenvolvimento de cultura celular visando a validação de estudos pré-clínicos que consideram os perfis celulares únicos de cada célula individualmente (single cell), assim como, a incorporação de inovações referente a abordagens adaptativas frente a progressão evolutiva do tumor, associando-se ao estresse celular sobre linhagens celulares de câncer. Ademais, incluem-se materiais plásticos/descartáveis necessários para o cultivo celular, realização de ensaios de MTT, scMTT, EC e outras metodologias, visando identificar a viabilidade celular e a capacidade clonogênica. Os itens específicos (MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide), DMSO (Dimetilsulfoxido), Trypan Blue Solution, Cristal Violeta) serão os reagentes necessários à avaliação da viabilidade celular. Quanto aos itens: Soro fetal bovino, Penicilina-estreptomicina	1	R\$ 140.000,00	R\$ 140.000,00	R\$ -	R\$ -	R\$ 140.000,00	R\$ -	
Serviços de terceiros	Prototipagem: Visar-se-á uma estruturação de uma prototipagem-piloto para direcionar às aplicações estéticas e terapêuticas (anti-câncer e anti-aging) dos novos compostos bioativos prospectados. Assim, demandar-se-á de uma série de etapas críticas e custos associados que possam garantir a eficácia, segurança e viabilidade dos produtos antes de serem lançados no mercado. Para tanto, tais custos serão planejados segundo pesquisa e desenvolvimento (P&D), com seleção e testes de combinações in vitro para criar uma fórmula inicial, o que demandará de testes de estabilidade, avaliação sensorial e análises químicas (no que tange a "parte estética"). Quanto à parte terapêutica, buscar-se-á pela identificação, caracterização e potencial síntese de compostos ativos prospectados com ação objetivada em testes in vitro (inicialmente) para avaliar a atividade anticancerígena e a toxicidade. Com resultados positivos do ensaio piloto, planejar-se-ão futuras etapas ensaios clínicos/pré-clínicos, incluindo estudos in vivo para avaliar a	1	R\$ 10.000,00	R\$ 10.000,00	R\$ -	R\$ 11.003,33	R\$ -	R\$ -	
Serviços de terceiros	Prototipagem: Visar-se-á uma estruturação de uma prototipagem-piloto para direcionar às aplicações estéticas e terapêuticas (anti-inflamatório, anti-câncer e anti-aging) dos novos compostos bioativos prospectados. Assim, demandar-se-á de uma série de etapas críticas e custos associados que possam garantir a eficácia, segurança e viabilidade dos produtos antes de serem lançados no mercado. Para tanto, tais custos serão planejados segundo pesquisa e desenvolvimento (P&D), com seleção e testes de combinações in vitro para criar uma fórmula inicial, o que demandará de testes de estabilidade, avaliação sensorial e análises químicas (no que tange a "parte estética"). Quanto à parte terapêutica, buscar-se-á pela identificação, caracterização e potencial síntese de compostos ativos prospectados com ação objetivada em testes in vitro (inicialmente) para avaliar a atividade anticancerígena e a toxicidade. Com resultados positivos do ensaio piloto, planejar-se-ão futuras etapas ensaios clínicos/pré-clínicos, incluindo estudos	1	R\$ 42.623,16	R\$ 42.623,16	R\$ -	R\$ -	R\$ 42.623,16	R\$ -	
TOTAL DO CAPITAL E CUSTEIO				R\$ 558.278,49	R\$ 146.833,79	R\$ 69.734,70		R\$ 341.710,00	R\$ -
TOTAL GERAL (sem taxas)				R\$ 831.125,10	R\$ 332.216,10			R\$ 498.910,00	R\$ -
ORÇAMENTO DETALHADO - Taxas									
Tipo de Taxa	Justificativa	Percentual Total	Valor Ano 1 (Primeiros 6 meses)	Valor Ano 1 (Últimos 6 meses)		Valor Ano 2	Valor Ano 3		
DOA - FEST	Despesas Operacionais e Administrativas - recursos financeiros globais	10%	R\$ 45.374,12	R\$ -		R\$ 66.700,00	R\$ -		
Ressarcimento à Ufes	Ress.UFES dos recursos financeiros globais	4%	R\$ 18.149,65	R\$ -		R\$ 26.680,00	R\$ -		
Des. de Ensino, Pesq. e Extensão	Depe (UFES) dos recursos financeiros globais Sem Material Permanente	13%	R\$ 57.387,36	R\$ -		R\$ 67.210,00	R\$ -		
Des. de Ensino, Pesq. e Extensão	Depe (UFES) dos recursos financeiros globais sob o Material Permanente	5%	R\$ 615,00	R\$ -		R\$ 7.500,00			
Valor das taxas por ano			R\$ 121.626,13	R\$ -		R\$ 168.090,00	R\$ -		
TOTAL DAS TAXAS			R\$ 289.616,13						
TOTAL GERAL (com taxas)			R\$ 1.120.741,23	R\$ 332.216,10		R\$ 667.000,00	R\$ 0,00		

Este documento foi assinado eletronicamente por Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV.

Para verificar as assinaturas vá ao site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 4FCF-4E73-D53D-07C1. This document has been digitally signed by {signersNames} . This document has been electronically signed by Alexandre Salomão de Andrade, Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, Marcio E. Santos Ferreira - IAV, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. To verify the signatures, go to the site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code 4FCF-4E73-D53D-07C1 .

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo

	Valor (mês 1º ao 7º)	Valor (mês 8º ao 15º)	Valor (mês 16º ao 21º)	Valor (mês 22º ao 27º)	Ano 3	TOTAL
1. Bolsa de pesquisa	R\$ 19.273,76	R\$ 96.372,85	R\$ 78.600,00	R\$ 78.600,00	R\$ -	R\$ 272.846,61
2. Material de consumo	R\$ 137.456,42	R\$ 23.279,02	R\$ 40.000,00	R\$ 100.000,00	R\$ -	R\$ 300.735,44
3. Material permanente nacional	R\$ 3.247,62	R\$ 35.452,35	R\$ 75.000,00	R\$ 75.000,00		R\$ 188.699,97
4. Material permanente importado		R\$ -		R\$ -	R\$ -	
5. Serviços de terceiros	R\$ -	R\$ 11.003,33	R\$ 21.311,58	R\$ 21.311,58	R\$ -	R\$ 53.626,49
6. Obras e edificações civis	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	
7. Viagens	R\$ 6.129,75	R\$ -	R\$ 1.000,00	R\$ 8.086,84	R\$ -	R\$ 15.216,59
8. Participação em congressos	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	
9. Taxas	R\$ 121.526,13	R\$ -	R\$ 168.090,00	R\$ -	R\$ -	R\$ 289.616,13
TOTAL GERAL	R\$ 287.633,68	R\$ 166.107,55	R\$ 384.001,58	R\$ 282.998,42	R\$ -	R\$ 1.120.741,23

Este documento foi assinado eletronicamente por Alexandre de Sá, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. Para verificar as assinaturas vá ao site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 4FCF-4E73-D53D-07C1. This document has been digitally signed by {signersNames}. This document has been digitally signed by Alexandre de Sá, Rayana Nunes de Oliveira Villas, Armando Biondo Filho e Laila Carine Campos Medeiros - IAV. To verify the signatures, go to the site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code 4FCF-4E73-D53D-07C1.

TOTAL GERAL - Cronograma de desembolso do projeto

	Valor (mês 1º ao 7º)	Valor (mês 8º ao 15º)	Valor (mês 16º ao 21º)	Valor (mês 22º ao 27º)	Ano 3	TOTAL
1. Bolsa de pesquisa	R\$ 19.273,76	R\$ 96.372,85	R\$ 78.600,00	R\$ 78.600,00	R\$ -	R\$ 272.846,61
2. Material de consumo	R\$ 137.456,42	R\$ 23.279,02	R\$ 40.000,00	R\$ 100.000,00	R\$ -	R\$ 300.735,44
3. Material permanente nacional	R\$ 3.247,62	R\$ 35.452,35	R\$ 75.000,00	R\$ 75.000,00	R\$ -	R\$ 188.699,97
4 Material permanente importado	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
5. Serviços de terceiros	R\$ -	R\$ 11.003,33	R\$ 21.311,58	R\$ 21.311,58	R\$ -	R\$ 53.626,49
6. Obras e edificações civis	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
7. Viagens e diárias	R\$ 6.129,75	R\$ -	R\$ 1.000,00	R\$ 8.086,84	R\$ -	R\$ 15.216,59
8. Participação em congressos	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
9. Taxas	R\$ 121.526,13	R\$ -	R\$ 168.090,00	R\$ -	R\$ -	R\$ 289.616,13
TOTAL GERAL	R\$ 287.633,68	R\$ 166.107,55	R\$ 384.001,58	R\$ 282.998,42	R\$ -	R\$ 1.120.741,23

PROTOCOLO DE ASSINATURA(S)

O documento acima foi proposto para assinatura digital na plataforma Portal de Assinaturas Vale. Para verificar as assinaturas clique no link: <http://vale.portaldeassinaturas.com.br/Verificar/4FCF-4E73-D53D-07C1> ou vá até o site <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código abaixo para verificar se este documento é válido. The above document was proposed for digital signature on the platform Portal de Assinaturas Vale . To check the signatures click on the link: <http://vale.portaldeassinaturas.com.br/Verificar/4FCF-4E73-D53D-07C1> or go to the Website <http://vale.portaldeassinaturas.com.br> and use the code below to verify that this document is valid.

Código para verificação: 4FCF-4E73-D53D-07C1



Hash do Documento

F5183B4548F784BA0B05787624910EED85A8E8362670708E5582EE0645191152

O(s) nome(s) indicado(s) para assinatura, bem como seu(s) status em 25/03/2026 é(são) :

- ☒ Alexandre Salomão de Andrade (Signatário) - 043.005.006-22 em 25/03/2026 10:25 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Evidências

Client Timestamp Wed Mar 25 2026 10:25:06 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Location not available.

IP 177.41.163.232

Identificação: Por email: [REDACTED]

Hash Evidências:

BFE7135B0D90E9E120E0C2DB541BCF78933EAEFA7F2F26B0DA229DB2AB0A8EDC

- ☒ Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro (Signatário) - [REDACTED] em 24/03/2026 17:46 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Evidências

Client Timestamp Tue Mar 24 2026 17:46:49 GMT-0300 (Hora padrão de Brasília)

Geolocation Location not available.

IP 179.183.22.126

Identificação: Por email: [REDACTED]

Hash Evidências:

F861D4C4B6E35AF2957D5826F7A1F84166E5329A76FFAB9AF63C5AD049F11725

- ☒ Marcio E. Santos Ferreira - IAV (Signatário) - [REDACTED] em 24/03/2026 09:12 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Evidências

Client Timestamp Tue Mar 24 2026 09:11:53 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -22.9488806 Longitude: -43.1835219 Accuracy: 14.545999526977539

IP 177.26.79.25

Identificação: Por email: [REDACTED]

Hash Evidências:

AE8F86BD7D920A3BA05C8C7379B46416FDD24B8F9F54E1D7099D611AC99D607A

- ☒ Rayana Nunes de Oliveira Villas (Signatário) - [REDACTED] em 23/03/2026 17:06 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Evidências

Client Timestamp Mon Mar 23 2026 17:05:59 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -19.190641639501496 Longitude: -40.097722172673954 Accuracy: 127

Geolocation Latitude: -19.190641639501496 Longitude: -40.097722172673954 Accuracy: 127

IP 45.239.241.91

Identificação: Por email: [REDACTED]

Hash Evidências:

9691933DF365C023B672FAFCD52AA9AE5023CF19F1F933B694133D44DB336FC1

- ☒ Armando Biondo Filho (Signatário) - [REDACTED] em 23/03/2026 14:59 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Evidências

Client Timestamp Mon Mar 23 2026 14:59:58 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -20.2764 Longitude: -40.3006 Accuracy: 1524

IP 189.84.220.186

Identificação: Por email: [REDACTED]

Hash Evidências:

CD4EDFA1CB434C8F17F81FBFDFB8D2D1D0656CB315D50722FC3EB2A6FA6784C6

- ☒ Laila Carine Campos Medeiros - IAV (Signatário) - [REDACTED] em 23/03/2026 13:52 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Evidências

Client Timestamp Mon Mar 23 2026 13:52:01 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -20.34266018327515 Longitude: -40.284241504318274 Accuracy:
19.820234103444594

IP 177.137.230.247

Identificação: Por email: [REDACTED]

Hash Evidências:

89F22230B72A01E4DB07F0EFCE263070FA38F10BE4D4ADF325EBF8C8121B707C

