

NO. SB/YS/LS-155/2014

SCIENCE & ENGINEERING RESEARCH BOARD

5 & 5A, Lower Ground Floor
Vasant Square Mall
Plot No. A, Community Centre
Sector-5, Pocket-5, Vasant Kunj
New Delhi-110070

Dated: 25 May, 2015

ORDER

Subject: Financial Sanction of the research project titled “Telomeres and telomerase activity in adaptation towards hypobaric hypoxia” under the guidance of **Dr.(Ms.) Arpana Vibhuti, Deptt. of Biotechnology, SRM University, 39, Rajeev Gandhi Education City, P.S.Rai(PO), Sonapat-131029, Haryana.**

Sanction of **Science and Engineering Research Board (SERB)** is hereby accorded to the above mentioned project at a total cost of **Rs. 29,29,000/- (Rs. Twenty Nine Lakh Twenty Nine Thousand Only)** with break-up of **Rs. 7,00,000/- under Non-Recurring** and **Rs. 22,29,000/- under Recurring** for a duration of three years. The items of expenditure for which the total allocation of **Rs. 29,29,000/-** has been approved for a period of **three** years, are given below:

Sl. No	Head	Total(in Rs.) for 3 years
A	Non-Recurring	
1	Equipment Real Time PCR	7,00,000
A'	Total (Non-recurring)	7,00,000
B	Recurring	
1	Recurring-A (Manpower, Consumables, Travel, Contingencies (includes Analytical Charges))	19,29,000
2	Recurring– B (Overhead Charges)	3,00,000
B'	Total (Recurring)	22,29,000
C	Total cost of the project (A' + B') for 3 years	29,29,000

2. Sanction of the **SERB** is also accorded to the payment of **Rs. 7,00,000/- (Rs.Seven Lakh Only)** under 'Non-Recurring' and **Rs. 7,00,000/- (Rs.Seven Lakh Only)** under 'Recurring' to the **SRM University Sonepat** being the grant for the year **2015-16** for implementation of the said research project.

3. The expenditure involved is debitable to

Fund for Science & Engineering Research (FSER)

This release is made under Start-Up Research Grant (Young Scientists)- Life Sciences.

4. The Sanction has been issued with the approval of the competent authority under delegated powers and vide Diary No.**SERB/F/623/2015-16 dated 23.05.2015.**

5. Sanction of the grant is subject to the conditions as detailed in guidelines available at www.serb.gov.in.

6. Overhead expenses are meant for the host Institute towards the cost for providing infrastructural facilities and general administrative support etc. including benefits to the staff employed in the project.

7. While providing operational flexibility among various subheads under head Recurring-A, it should be ensured that not more than Rs. 1.5 lakh each should be spent for travel and contingency.

8. As per rule 211 of GFR, the accounts of project shall be open to inspection by sanctioning authority/audit whenever the institute is called upon to do so.

9. The manpower sanctioned in the project, if any is co-terminus with the duration of the project and SERB will have no liability to meet the fellowship etc. beyond the duration of the project.

Contd...2/-

– 2 –

10. The total release amount of **Rs. 14,00,000/- (Rs.Fourteen Lakh Only)** will be drawn by the Finance & Budget Officer of the SERB and will be disbursed by means of RTGS transaction as per their bank details given below:

Account Name	SRMIST
Account Number	102109000211600
Bank Name & Branch	City Union Bank, Karol Bagh, New Delhi
IFSC/RTGS Code	CIUB0000102

11. The institute will furnish to the SERB, New Delhi, separate Utilization certificate(UCs) to the SERB for Recurring(Grants-in-aid General) & Non-Recurring(Grants for creation of capital assets) and an audited statement of accounts pertaining to the grant immediately after the end of each financial year.

12. The institute will maintain separate audited accounts for the project. It is found expedient to keep a part or whole of grant in a separate bank account earning interest. The interest earned should be reported to the SERB, New Delhi. The interest thus earned will be treated as a credit to the institute to be adjusted towards further installment of the grant.

13. The sanctioned equipments would be procured as per GFR 2005 and its disposal would be done with prior approval of SERB.

14. The project File no. **SB/YS/LS-155/2014** may also be mentioned in all research communications arising from the above project with due acknowledgement of **SERB**.

15. As this is the first grant being released for the project, no previous U/C is required.

16. The institute may refund any unspent balance to SERB by means of a Demand Draft favoring “**FUND FOR SCIENCE AND ENGINEERING RESEARCH**” payable at New Delhi.

(Dr. Pramod Kumar Prasad)

Scientist-C

To,

Finance & Budget Officer

SERB, New Delhi

Copy forwarded for information and necessary action to: -

1	The Principal Director of Audit, A.G.C.R. Building, IIIrd Floor I.P. Estate, Delhi-110002
2	Sanction Folder, SERB, New Delhi.
3	File Copy
4	Dr.(Ms.) Arpana Vibhuti Deptt. of Biotechnology SRM University 39, Rajeev Gandhi Education City, P.S.Rai(PO), Sonapat-131029, Haryana Email : arpana_vibhuti@yahoo.co.in, arpanavibhuti@gmail.com (The grant transfer details along with Bank/RTGS transaction no. will be intimated to the above email. Start date of the project may be intimated by name to the undersigned. Please visit website www.serb.gov.in for all formats and guidelines etc.)
5	Vice Chancellor SRM University 39, Rajeev Gandhi Education City P.S.Rai(PO), Sonapat-131029 Haryana (Receipt of Grant may be intimated by name to the undersigned.)

(Dr. Pramod Kumar Prasad)

Scientist-C

Technology Bhavan
New Mehrauli Road
New Delhi- 110 016
Dated: 18.05.2016

ORDER

Subject "REGIONAL INNOVATION SCIENCE HUBS FOR Innovators"

Sanction of the President is accorded for the grant of Rs.16,83,880/- (Rupees Sixteen Lakh Eighty Three Thousand Eight hundred Eighty only) to SRM University Haryana, Sonapat for REGIONAL INNOVATION SCIENCE HUBS FOR Innovators" under the following budget head with an amount released Rs. 13,47,104.00 (Thirteen Lakhs Forty Seven Thousand One Hundred Four only). The budget details are as follow

Sr No	Item	Amount Sanctioned
A.	Non Recurring (Infrastructure)	
1	Library	
2	Laboratory/Workshop	1,00,000.00
	Total(A)	2,00,000.00
B	Recurring Expenditure	3,00,000.00
3	Fellowship for 25 students in 2 batches x 2 years	5,00,000.00
4	Project Staff (Project Scientist & Technician)	5,40,000.00
5	Honorarium to Expert and mentors	80,000.00
6	Travel Expenses	70,000.00
7	Advertisement Expenses	65,000.00
8	Contingency Exp., Stationery, Publication etc.	87,380.00
9	Overhead	47,500.00
	Total(B)	13,83,880.00
	Total(A + B)	16,83,880.00

2. The sanction of this grant is subject to the terms and conditions specified in the enclosed annexure. It is further subject to the following conditions:-
- The duration of the programme will be 2 years from the date of sanction of this project.
 - That any publicity material/invitation cards/banners/handouts/brochures etc., brought out and used during the course of the project will have a mention in bold letter "Catalysed and supported by NCSTC, DST, New Delhi."
 - As per rule 211(1) of GFRs, the accounts of all Grantee institution shall be open to inspection by the sanctioning authority/audit, whenever the institute is called upon to do so.
 - Feedback will be obtained from young scientists, guide teachers and judges. These will be analyzed and the forms along with their analyses will be sent as part of the completion report with critical analysis about the activity should be submitted along with the Progress Report.
 - Photographs of all supported events together with write up of the activities may be submitted as soon as the event is over.
3. The provision of GFR 212 (1) relating to Utilisation Certificates not applicable at this stage this being the first instalment.
4. It is mandatory to return one copy of the sanction with the following endorsement. The project with the above objectives, time frame, sanctioned cost and other conditions is

FILE NO. CVD/2020/000447
SCIENCE & ENGINEERING RESEARCH BOARD(SERB)
(A statutory body of the Department of Science & Technology, Government of India)

5 & 5A, Lower Ground Floor
Vasant Square Mall
Plot No. A, Community Centre
Sector-B, Pocket-5, Vasant Kunj
New Delhi-110070

Dated: 26-Oct-2020

ORDER

Subject: Financial Sanction of the research project titled **"Drug repurposing against key COVID-19 Drug Targets using advance Machine Learning based algorithms "** under the guidance of Dr. Manoj Kumar Yadav, Department of Bioinformatics, SRM University, Plot no.39, rajiv gandhi education city delhi-ncr, sonapat – kundli urban complex, Post office p.s.ra, sonipat, Sonapat, Haryana-131029 - Release of 1st grant.

Sanction of **Science and Engineering Research Board (SERB)** is hereby accorded to the above mentioned project at a total cost of **Rs. 1229920/-** (Rs. Twelve Lakh Twenty Nine Thousand Nine Hundred and Twenty Only) with break-up of **Rs. 250000/- under Capital (Non-recurring) head** and **Rs. 979920/- under General (Recurring) head** for a duration of 12 months. The items of expenditure for which the total allocation of **Rs. 1229920/-** has been approved are given below:

S. No	Head	Total (in Rs.)
A	Non-recurring	
1	Equipment -> Thinkpad P1 gen2 Mobile Workstation	250000
A'	Total (Non-Recurring)	250000
B	Recurring Items	
1	Recurring - I : (Manpower) Recurring - II : (Consumables, Travel, Contingencies) Recurring - III : Scientific Social Responsibility	401760 466350 0
2	Recurring - IV : (Overhead Charges)	111810
B'	Total (Recurring)	979920
C	Total cost of the project (A' + B')	1229920

2. Sanction of the **SERB** is also accorded to the payment of **Rs. 250000/-** (Rupees Two Lakh Fifty Thousand only) under 'Grants for creation of capital assets' and **Rs. 855000/-** (Rupees Eight Lakh Fifty Five Thousand only) under 'Grants-in-aid General' to **Vice Chancellor, SRM University, Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-NCR, Sonapat – Kundli Urban Complex, Post Office PS.Rai, Sonipat** being the first installment of the grant for the year 2020-2021 for implementation of the said research project.

3. The expenditure involved is debitable to **Fund for Science & Engineering Research (FSER)**
This release is being made under CRG Short-term special call on COVID-19. (COVID-19 Life Sciences)

4. The Sanction has been issued to SRM University, Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-NCR, Sonapat – Kundli Urban Complex, Post Office P.S.Rai, Sonipat with the approval of the competent authority under delegated powers on **21 October, 2020** and vide Diary No. **SERB/F/4312/2020-2021** dated **22 October, 2020**

5. Sanction of the grant is subject to the conditions as detailed in Terms & Conditions available at website (www.serb.gov.in).

6. Overhead expenses are meant for the host Institute towards the cost for providing infrastructural facilities and general administrative support etc. including benefits to the staff employed in the project.

7. While providing operational flexibility among various subheads under head Recurring-II, it should be ensured that not more than Rs. 1.5 lakh each should be spent for travel and contingency.

8. Budget sanctioned under Scientific Social Responsibility (SSR) is meant only for activities enlisted under SSR norms and under no circumstances it can be reappropriated.

9. As per rule 211 of GFR, the accounts of project shall be open to inspection by sanctioning authority/audit whenever the institute is called upon to do so.

10. The sanctioned equipment would be procured as per GFR and its disposal of the same would be done with prior approval of SERB.

11. The release amount of **Rs. 1105000/-** (Rupees Eleven Lakh Five Thousand only) will be drawn by the Under Secretary of the SERB and will be disbursed by means of RTGS transaction as per their Bank details given below:

PFMS Unique Code	SRMUH
Account Name	SRMUH SERB
Account Number	39502288126
Bank Name & Branch	STATE BANK OF INDIA Branch Name-Motilal Nehru Sports School Rai Address- Motilal Nehru School of Sports, Post-Rai, Sonapat, Haryana, Pin-131029
IFSC/RTGS Code	SBIN0006838
Email id of A/C Holder	registrar@srmuniversity.a.in
Email id of PI	manojiids@gmail.com

12. The institute will furnish to the SERB, separate Utilization certificate(UCs) financial year wise to the SERB for Recurring (Grants-in-aid General) & Non-Recurring (Grants for creation of capital assets) and an audited statement of accounts pertaining to the grant immediately after the end of each financial year.

13. The institute will maintain separate audited accounts for the project. A part or whole of the grant must be kept in an interest earning bank account which is to be reported to SERB. The interest thus earned will be treated as credit to the institute to be adjusted towards further installment of the grant.

14. The project File no. CVD/2020/000447 may also be mentioned in all research communications arising from the above project with due acknowledgement of SERB.

15. The manpower sanctioned in the project, if any is co-terminus with the duration of the project and SERB will have no liability to meet the fellowship and salary of supporting staff if any. beyond the duration of the project

16. As this is the first grant being released for the project, no previous U/C is required.

17. The institute may refund any unspent balance to SERB by means of a Demand Draft favoring "FUND FOR SCIENCE AND ENGINEERING RESEARCH" payable at New Delhi.

18. The organization/institute/university should ensure that the technical support/financial assistance provided to them by the Science & Engineering Research Board should invariably be highlighted/ acknowledged in their media releases as well as in bold letters in the opening paragraphs of their Annual Report.

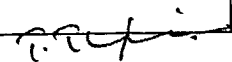
19. In addition, the investigator/host institute must also acknowledge the support provided to them in all publications, patents and any other output emanating out of the project/program funded by the Science & Engineering Research Board.


(Dr. Thangaradjou T)
Scientist E
msls@serb.gov.in

To,
Under Secretary
SERB, New Delhi

Copy forwarded for information and necessary action to: -

1.	The Principal Director of Audit, A.G.C.R.Building, IIIrd Floor I.P. Estate, Delhi-110002
2.	Sanction Folder, SERB , New Delhi.
3.	File Copy
4.	Dr. Manoj Kumar Yadav Department of Bioinformatics SRM University , Plot no.39, rajiv gandhi education city delhi-ncr, sonapat – kundli urban complex,Post office p.s.ra, sonipat, Sonapat, Haryana-131029 Email: manojiids@gmail.com Mobile: 917581911917 (Start date of the project may be intimated by name to the undersigned. For guidance, terms & Conditions etc. Please visit www.serb.gov.in .)
5.	Vice Chancellor, SRM University, Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-NCR, Sonapat – Kundli Urban Complex,Post Office PS.Rai, Sonipat (Receipt of Grant may be intimated by name to the undersigned)


(Dr. Thangaradjou T)
Scientist E
msls@serb.gov.in

----- Forwarded message -----

From: **Meenu Jain** <meenudrde@gmail.com>

Date: Sat, Apr 4, 2020 at 10:22 AM

Subject: ICMR_ Extramural Adhoc proposal_2020-4077

To: <directorcd4@srmuniversity.ac.in>

Cc: Kamini Walia <waliakamini@yahoo.co.in>, Madhu Mathi <madhurachel@gmail.com>

Dear Dr. S R Vethakkani,

Greetings!!

This is with reference to your Ad-hoc proposal submitted to ICMR under extramural scheme. We are glad to inform you that your proposal (Project ID: 2020-4077) entitled "Management of multidrug resistant pathogens causing Urinary Tract Infection" has been recommended for funding in the review held by ICMR, New Delhi.

The **expert's comments** are mentioned below:

- The proposal addresses important aspect of AMR and involves novelty.
- The study would help in planning management protocol in future.

To initiate the process of funding, kindly provide following documents for **codal formalities**:

1. Declaration and attestation form (Format attached)
2. Mandate Form (Format attached) and cancelled cheque of Institute account (**Important Note:** As per GFR, details of saving account should be provided. If your institute does not have a saving bank account, then the existing account should be interest bearing account or PI can avail the CTLD facility on already existing account. In such case, PI is requested to submit a signed undertaking to ICMR stating that interest incurred would be credited to ICMR account).
3. Undertaking for staff -Part I (Format Attached)
4. Certificate of Non-availability of equipment (Format attached)
5. No pending UC certificate (Format attached).
6. Institutional Ethical Clearance (IEC); Note: If IEC is not applicable please give a certificate/undertaking mentioning IEC is not applicable and justification for the same.
7. DSIR certificate of the institute (If it is a Non-Government institute).
8. Names of Statutory Auditors of host institute and panel number in case of private CA along with complete address (A copy of resolution of Institute appointing the Auditors as Statutory Auditors may be enclosed). (Format attached)
9. Year wise breakup of contingencies (Format attached)
10. Undertaking that PI does not have more than 5 ICMR ad-hoc projects at a time (Format attached)
11. Justification for travel (If applicable) (Format attached)

The format of documents for codal formalities are attached for your reference. Kindly send the codal formalities, listed in 1-11 (all documents in **one Pdf file**). If you are not able to submit the documents immediately due to COVID-19 situation in India, you may submit the same after lockdown.

Thanks,
With Regards,
Meenu

--

Dr. Meenu Jain
Scientist 'C'
ICMR-AMR Diagnostics Taskforce,
ECD Division,
Indian Council of Medical research,
Ansari Nagar, New Delhi-110029

Name of PI : PROF. SAMUEL RAJ VETHAKKANI

ICMR : ADHOC APPLICATION

Date of Submission : 2020-01-14 18:11:38.0

Proposal ID : 2020-4077

Indian Council of Medical Research
APPLICATION FOR AD-HOC PROPOSAL

Name (IN BLOCK LETTERS):	PROF. SAMUEL RAJ VETHAKKANI
Gender:	M
Date of Birth of PI:	04-Jun-1967

DSIR Certificate Validity Date:	31/03/2020	Nature of Employment	Permanent
superannuation:	04/06/2032	Type of Institute:	Private
Have you received any funding for research project for ICMR as Principal Investigator:			NO
Have you received any funding for research project as Principal Investigator from any other Govt agency/Private Organization either national or international:			YES

Title of proposed research project:		Management of multidrug resistant pathogens causing Urinary Tract Infection	
Duration of project proposed (in Months):		36	
Six Keywords:		N.A	
Major Discipline:		ANTIMICROBIAL RESISTANCE	

General Information of Principal Investigator

Name	Designation	Department	Institute/Organization's address	Email	Mobile No
Prof. Samuel Raj Vethakkani	Professor & Dean Academics	N.A	SRM University,Sonepat	directorcd4@srmuniversity.ac.in	7082000112

Academic details of Principal Investigator

S.NO	Academic Qualifications	Year	Institute
1	Ph. D.	1993	Banaras Hindu University, Varanasi
2	PDF	1998	Academia Sinica, Taiwan
3	PDF	1999	Chiba University, Japan
4	PDF	2001	Thomas Jefferson University, USA
5	Visiting Scientist	2002	Thomas Jefferson University, USA

Advanced Training relevant to this project

Publications Details

S.No	Authors	Title of article	Journal Name	Year	Indexed/Non-Indexed	Impat factor	No. of citations	ISSN No.
1	Lun S, Tasneen R, Chaira T, Stec J, Onajole OK, Yang TJ, Cooper CB, Mdluli K, Converse PJ, Nuermberger EL, Raj VS, Kozikowski A, Bishai WR.	Advancing the Therapeutic Potential of Indoleamides for Tuberculosis.	Antimicrob Agents Chemother.	2019	Indexed	4.70	0	0066-4804
2	Barman TK, Kumar M, Chaira T, Dalela M, Gupta D, Jha PK, Yadav AS, Upadhyay DJ, Raj VS, Singh H.	In vivo efficacy and pharmacokinetics of bi-aryl oxazolidinone RBx 11760 loaded polylactic acid-polyethylene glycol nanoparticles in mouse hematogenous bronchopneumonia and rat groin abscess caused by Staphylococcus aureus	Nanomedicine	2018	Indexed	6.50	0	1748-6963
3	Barman TK, Kumar M, Mathur T, Chaira T, Ramkumar G, Kalia V, Rao M, Pandya M, Yadav AS, Das B, Upadhyay DJ, Hamidullah, Konwar R, Raj VS, Singh H.	In Vitro and In Vivo Activities of a Bi-Aryl Oxazolidinone, RBx 11760, against Gram-Positive Bacteria.	Antimicrob Agents Chemother.	2016	Indexed	4.70	0	0066-4804

S.No	Authors	Title of article	Journal Name	Year	Indexed/Non-Indexed	Impat factor	No. of citations	ISSN No.
4	Shrestha B, Singh W, Raj VS, Pokhrel BM, Mohapatra TM.	High prevalence of Panton-Valentine leukocidin (PVL) genes in nosocomial-acquired Staphylococcus aureus isolated from tertiary care hospitals in Nepal.	Biomed Res Int.	2014	Indexed	2.60	9	2314-6141
5	Raj VS, Barman TK, Kalia V, Purnapatre K, Dube S, G R, Bhateja P, Mathur T, Chaira T, Upadhyay DJ, Surase YB, Venkataramanan R, Chakrabarti A, Das B, Bhatnagar PK.	A novel ketolide, RBx 14255, with activity against multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae.	Antimicrob Agents Chemother.	2014	Indexed	4.70	0	0066-4804
6	1. Barman, T.K., Kumar, M., Chaira, M., Ramkumar, G., Singhal, S., Rao, M., Mathur, T., Bhateja, P., Pandya, M., Ramadass, V., Chakrabarti, A., Das, B., Upadhyay, D.J., and Raj, V. S.	Potential of the fluoroketolide RBx 14255 against Streptococcus pneumoniae, Neis	J Antimicrob Chemother.	2019	Indexed	5.20	0	1460-2091
7	Kozikowski AP, Onajole OK, Stec J, Dupont C, Viljoen A, Richard M, Chaira T, Lun S, Bishai W, Raj VS, Ordway D, Kremer L.	Targeting Mycolic Acid Transport by Indole-2-carboxamides for the Treatment of Mycobacterium abscessus Infections.	J Med Chem.	2017	Indexed	6.00	11	1520-4804
8	Mathur T, Kalia V, Barman TK, Singhal S, Khan S, Upadhyay DJ, Rattan A, Raj VS.	Anti-anaerobic potential of ranbezolid: insight into its mechanism of action against Bacteroides fragilis.	Int J Antimicrob Agents.	2012	Indexed	4.60	2	0924-8579

Books/Chapters Details

S.No	Title of book/Chapter	Year of publication	Name of Publisher
1	Recent Advances in the Discovery and Development of New Drugs against Gram-Nega	2014	Frontiers in Clinical Drug Research

Patents/copyrights Details

S.No	Title	Year	Patent/Copyright Number
1	Benzothiazole and aza-analogues thereof use as antibacterial agents: International	2009	PCTIB2009052753
2	Pyrrole carboxylic acid derivatives as antibacterial agents	2009	PCTIB2009053331

Awards and/or Honours Details

S.No	Awards and honours	Year
1	Invited as Mentor for the Indo-UK Sandpit meeting on AMR by Department of Biotechnology	2017
2	Invited as peer reviewer to review the UKIndia projects on Antimicrobial resistance (AMR)	2018
3	Invited by the CEO of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH) as one of the subject expert and had a special meeting with the British High Commissioner at his residence in New Delhi	2017
4	Organizing Secretary of International Conference on Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development Challenges and Opportunities	2015
5	International organizing committee member as well as the invited speaker in the 1st Drug Discovery Workshop in Neglected and Orphan Diseases, University of Siena, Siena, Italy	2010
6	Invited to participate in the Next Generation Leaders Meet organized by Stein am Rhein Symposium, Switzerland	2009

Details of CO-PI

Name	Designation	Department	Institute/Organization's address	Email	Mobile No
Prof. Samuel Raj Vethakkani	Professor & Dean Academics	N.A	SRM University,Sonepat	directorcd4@srmuniversity.ac.in	7082000112

Details of Co-Investigators

S.No	Name	Designation	Department/Institute/ Organization's	Email	Mobile No.	Academic Qualifications	Total number of publications
1	Dr. Anjali Priyadarshini	Assistant Professor	Srm University,Sonepat, Sonepat, Haryana	anjali.p@srmuniversity.ac.in	8447773811	PhD	6
2	Dr. Poornima Sheba Samuel Raj	Senior Medical Officer	Srm University,Sonepat, Sonepat, Haryana	samuelpoornima@gmail.com	8053270832	MPH	0
3	Dr. Ramendra Pati Pandey	Assistant Professor	Srm University,Sonepat, Sonepat, Haryana	ramendra.pandey@gmail.com	9818790558	PhD	22
4	Prof. Ashok Rattan	Adviser	Srm University,Sonepat, Sonepat, Haryana	drashokrattan@gmail.com	9560272576	MD	23

Headwise Breakup

Salary Details

	Year 1	Year 2	Year 3	Total year
Salary Details	372000.00	372000.00	372000.00	1116000.00

Year	PI/CO-PI Details	Salary (Amount)	No. of Manpower	Designation
1.0	SAMUEL RAJ VETHAKKANI	372000.00	1.0	Junior Research Fellow
2.0	SAMUEL RAJ VETHAKKANI	372000.00	1.0	Junior Research Fellow
3.0	SAMUEL RAJ VETHAKKANI	372000.00	1.0	Junior Research Fellow

Recurring Contingency Details

	Year 1	Year 2	Year 3	Total Budget
Recurring Contingency	1025000.00	825000.00	625000.00	2475000.00

Year	PI/CO-PI Details	Expense Type	Recurring Amount
1.0	samuel835	Other	0.00
1.0	samuel835	Contingencies	1025000.00
2.0	samuel835	Other	0.00
2.0	samuel835	Contingencies	825000.00
3.0	samuel835	Other	0.00
3.0	samuel835	Contingencies	625000.00

* Please ignore sections which shows only heading's followed by line. Its because you haven't provided any data in corresponding sections.

Equipment Details

	Year 1	Total Budget
Equipment Amount	650000.00	650000.00

Year	PI/CO-PI Details	Equipment Name	Equipment Amount
1.0	samuel835	(-80oC Deep Freezer	650000.00

Overhead Charges Details (5% of staff and Recurring contingency)

	Year 1	Year 2	Year 3	Total Budget
Overhead Charges	60000.00	60000.00	50000.00	170000.00

Year	PI/CO-PI Details	Over Head Amount
1.0	samuel835	60000.00
2.0	samuel835	60000.00
3.0	samuel835	50000.00

Travel Details

	Year 1	Year 2	Year 3	Total Budget
Travel Amount	150000.00	200000.00	200000.00	550000.00

Year	PI/CO-PI Details	Travel Amount
1.0	samuel835	150000.00

* Please ignore sections which shows only heading's followed by line. Its because you haven't provided any data in corresponding sections.

Name of PI : PROF. SAMUEL RAJ VETHAKKANI

ICMR : ADHOC APPLICATION

Date of Submission : 2020-01-14 18:11:38.0

Proposal ID : 2020-4077

Year	PI/CO-PI Details	Travel Amount
2.0	samuel835	200000.00
3.0	samuel835	200000.00

MANDATE FORM

ELECTRONIC CLEARING SERVICE (CREDIT CLEARING)/ REAL TIME
GROSS SETTLEMENT FACILITY FOR RECEIVING PAYMENT

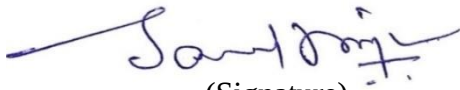
DETAILS OF ACCOUNT HOLDER: -

1	NAME OF ACCOUNT HOLDER	SRM EDUCATION & RESEARCH INSTITUTE
2	COMPLETE CONTACT ADDRESS	SRM University Delhi-NCR, Sonapat Rajiv Gandhi Education City Sonapat - 131 029, Haryana
3	TELEPHONE NUMBER FAX E-MAIL	+91-130-2203756 deanacademic@srmuniversity.ac.in
4	NAME ADDRESS OF PROJECT INVESTIGATOR/FIRM	Prof. V. Samuel Raj Director (C4D) & Dean Academics SRM University Delhi-NCR, Sonapat Rajiv Gandhi Education City Sonapat - 131 029, Haryana Ph. +91-130-2203756/57
5	TITLE OF THE PROJECT	“Management of multidrug resistant pathogens causing Urinary Tract Infection”

BANK ACCOUNT DETAILS:

1 2	BANK NAME BRANCH NAME COMPLETE ADDRESS TELEPHONE NUMBER E-MAIL	CITY UNION BANK LTD KAROL BAGH KAROL BAGH, NEW DELHI- 110005 011 – 2875 8696, +91 9312927967 Cub102@cityunionbank.in
3	WHETHER THE BRANCH IS COMPUTERISED?	YES
4	WHETHER THE BRANCH IS RTGS ENABLED? IF YES, THEN WHAT IS THE BRANCH’S <u>IFSC CODE</u>	CIUB0000102
1	IS THE BRANCH ALSO NEFT ENABLED?	YES
2	TYPE OF BANK ACCOUNT (SB/CURRENT/CASH CREDIT)	CURRENT ACCOUNT
3	COMPLETE BANK ACCOUNT NUMBER (LATEST)	510909010045723
4	MICR CODE OF BANK	110054002

I hereby declare that the particular given above are current and complete. If the transaction is delayed or not effected at all for reasons of incomplete of incorrect information, I would not hold the used Institution responsible.


(Signature)
(Seal of PI/Firm)

Date: 17th May, 2020
Phone No.: +91-130-2203756/57

Certificate that the particulars furnished above are correct as per our records.



[Manoj Madhavan Kutty] (Signature)
(Seal AO of the Concerned Division/DDO)

Date: 17th May, 2020
Phone No.: 0130-2203700-708

Note: Please attach a photocopy of cancelled cheque for purpose of verification of the concerned bank account where money is to be remitted.

Names of Statutory Auditors of host institute and Panel Number in case of private CA along with complete address

(A copy of resolution of Institute appointing the Auditors as Statutory Auditors may be enclosed).

1. The name of Govt. Statutory Auditors with address of host institute

B. Purushottam & Co., Chartered Accountants, 3DPioneerhomes 23/A, North Boag Road, Pioneer Homes T Nagar Chennai, Tamil Nadu, 600017, India

2. The name of Private CA with panel number and Address (Enclose copy of the order)

B.S.Purshotham
Membership no.- 026785
Registration no.- 0028085



Signature and seal of Principal Investigator

Undertaking I

Proposal ID: 2020-4077

Study Entitled: “Management of multidrug resistant pathogens causing Urinary Tract Infection”

Under: Ad-hoc proposal submitted to ICMR under extramural scheme



(Principal Investigator)

UNDERTAKING

ICMR funds all extra-mural projects on the condition that the staff employed by the project will be recruited as per the rules and procedure of the host institute. ICMR has appraised us of this rule and we have carefully noted it. It is confirmed that during the currency of the project as well as on its termination, ICMR will have no legal liabilities relating to staff.



Signature of the Head of the Institution with seal

Date:11/05/2020

REGISTRAR

**SRM University, Delhi-NCR Sonapat,
Plot no. 39, R.G.E.C., P.S. Rai,
Sonapat (HR.)- 131029**



Government of India
Ministry of Science & Technology
Department of Scientific & Industrial Research
Technology Bhawan, New Mehrauli Road, New Delhi-110016
<http://www.dsir.gov.in>



No. DSIR/RDI & SIRO/Renewal/2020

Dated: 02.04.2020

ORDER

Please refer to the order and further the guidelines issued by Ministry of Home Affairs vide No. 40-3/2020-DM-I(A), dated 24th March 2020 and further to the guidelines issued, pursuant to a decision to impose a complete lock down in view of the threat imposed by the spread of COVID-19.

2 In view of the above, current COVID-19 pandemic and countrywide lockdown, it has been decided to extend the **validity of recognition** of existing In-house R&D unit(s) of Industries and Scientific and Industrial Research Organisations(SIROs) recognised by Department of Scientific & Industrial Research (DSIR) valid up to 31.03.2020 further for a period of 90 days i.e. **upto 30.06.2020**.

3 It has also been decided to extend the **validity of registration** of existing In-house R&D unit(s) of Industries and Scientific and Industrial Research Organisations(SIROs) registered with Department of Scientific & Industrial Research (DSIR) valid upto 31.03.2020 further for a period of 90 days i.e. **upto 30.06.2020** for the purpose of availing customs duty exemption in terms of Government Notification No. 51/96-Customs dated 23.07.1996; No. 24/2007-Customs dated 01.03.2007; No. 43/2017-Customs dated 30.06.2017; No. 45/2017-Central Tax (Rate) & 47/2017- Integrated Tax (Rate) dated 14.11.2017; No. 9/2018 – Central Tax (Rate), No. 09/2018 Union Territory Tax (Rate) & No.10/2018-Integrated Tax (Rate) dated 25.01.2018; and State Tax (Rate) as applicable and all notifications as amended from time to time.

4. Terms and conditions pertaining to DSIR recognition and registration remains same as earlier.

5. Renewal of recognition and registration of R&D units of Industries and SIROs beyond 30.06.2020 would be accorded as per the existing guidelines and procedures laid down by the Department.

6. This Order is issued with the approval of competent authority.

Dr S. K Deshpande
Scientist- 'G' & Head RDI
skdpande@nic.in
Phone. 011 26518019, 011 26590387

UNDERTAKING

This is certified that I, **Prof. V. Samuel Raj** as a principal investigator have submitted the proposal entitled “**Management of multidrug resistant pathogens causing Urinary Tract Infection**” only to ICMR for extramural research funding. Further I declare that as a PI, I do not have more than 5 ICMR ad-hoc projects at a time.

Date: 11.05.2020



Signature and seal of
Principal Investigator

UNDERTAKING

This is certified that I, **Prof. V. Samuel Raj** as a Principal Investigator have submitted the project proposal entitled “**Management of multidrug resistant pathogens causing Urinary Tract Infection**” to ICMR for extramural research funding. Further I declare that at present animals and human subjects are not involved in the project. Therefore, Institutional Ethical Clearance (IEC) is not applicable for the project now. As per the project timeline, the patients’ plasma samples will be used for the estimation of drug concentration (WP2) in the third year. Since the University hospital as well as the University is closed due to the lockdown, the Institutional Ethical Clearance will be obtained after the lockdown.



Signature and seal of
Principal Investigator

DEAN ACADEMICS
SRM University Haryana
Plot No. 39, R.G.E.C. Rai,
Sonapat-131029(HR.)

Date: 26.05.2020

Utilization Certificate

No Utilization certificate and final report is pending under the PI for earlier projects.



Signature of PI



Signature of Head of Institution with Seal

REGISTRAR
SRM University, Delhi-NCR Sonapat,
Plot no. 39, R.G.E.C., P.S. Rai,
Sonapat (HR.)- 131029

Declaration & Attestation

- i. I/We have read the terms and conditions for ICMR Research Grant. All necessary Institutional facilities will be provided if the research project is approved for financial assistance.
- ii. I/We agree to submit within one month from the date of termination of the project the final report and a list of articles, both expendable and non-expendable, left on the closure of the project.
- iii. I/We agree to submit audited statement of accounts duly audited by the auditors as stipulated by the ICMR.
- iv. It is certified that the equipment(s) is/are not available in the Institute/Department or these are available but cannot be spared for the project.
- v. It is further certified that the equipment(s) required for the project have not been purchased from the funds provided by ICMR for another project(s) in the Institute.
- vi. I/We agree to submit (online) all the raw data (along with descriptions) generated from the project to the ICMR Data Repository within one month from the date of completion /termination of the project.

If any equipment already exists with the Department/Institute, the investigator should justify purchase of equipment.

Signature of the:

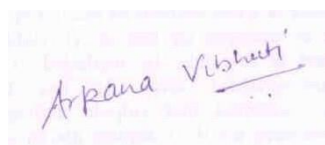


Principal Investigator

Ramendra pati Pandey
Co-Investigator(s)

Aijal Rijndauhi
Co-Investigator(s)

Poonima
Co-Investigator(s)



Head of the Department



Signature of the Head of the Institution
with seal

Date: 11/05/2020

REGISTRAR
SRM University, Delhi-NCR Sonapat,
Plot no. 39, R.G.E.C., P.S. Rai,
Sonapat (HR.)- 131029

Declaration & Attestation

- i. I/We have read the terms and conditions for ICMR Research Grant. All necessary Institutional facilities will be provided if the research project is approved for financial assistance.
- ii. I/We agree to submit within one month from the date of termination of the project the final report and a list of articles, both expendable and non-expendable, left on the closure of the project.
- iii. I/We agree to submit audited statement of accounts duly audited by the auditors as stipulated by the ICMR.
- iv. It is certified that the equipment(s) is/are not available in the Institute/Department or these are available but cannot be spared for the project.
- v. It is further certified that the equipment(s) required for the project have not been purchased from the funds provided by ICMR for another project(s) in the Institute.
- vi. I/We agree to submit (online) all the raw data (along with descriptions) generated from the project to the ICMR Data Repository within one month from the date of completion /termination of the project.

If any equipment already exists with the Department/Institute, the investigator should justify purchase of equipment.

Signature of the:

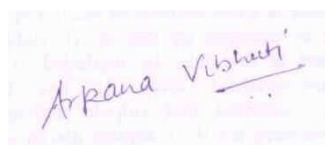


Principal Investigator

Ramendra pati Pandey
Co-Investigator(s)

Aijal Rijndauhi
Co-Investigator(s)

Poonima
Co-Investigator(s)



Head of the Department



Signature of the Head of the Institution
with seal

Date: 11/05/2020

REGISTRAR
SRM University, Delhi-NCR Sonapat,
Plot no. 39, R.G.E.C., P.S. Rai,
Sonapat (HR.)- 131029

Undertaking I

Proposal ID: 2020-4077

Study Entitled: “Management of multidrug resistant pathogens causing Urinary Tract Infection”

Under: Ad-hoc proposal submitted to ICMR under extramural scheme



(Principal Investigator)

UNDERTAKING

ICMR funds all extra-mural projects on the condition that the staff employed by the project will be recruited as per the rules and procedure of the host institute. ICMR has appraised us of this rule and we have carefully noted it. It is confirmed that during the currency of the project as well as on its termination, ICMR will have no legal liabilities relating to staff.



Signature of the Head of the Institution with seal

Date:11/05/2020

REGISTRAR

**SRM University, Delhi-NCR Sonapat,
Plot no. 39, R.G.E.C., P.S. Rai,
Sonapat (HR.)- 131029**

NON-AVAILABILITY CERTIFICATE FOR EQUIPMENT

Title of the Project: Management of multidrug resistant (MDR) pathogens causing Urinary Tract Infection (UTI).

This is to certify that the equipment: are not available in the Institution or the said equipment are available with the Institution but these cannot be spared for this project.



Signature of PI



Signature of Head of Institution with Seal

REGISTRAR
SRM University, Delhi-NCR Sonapat,
Plot no. 39, R.G.E.C., P.S. Rai,
Sonapat (HR.)- 131029

Utilization Certificate

No Utilization certificate and final report is pending under the PI for earlier projects.



Signature of PI



Signature of Head of Institution with Seal

REGISTRAR
SRM University, Delhi-NCR Sonapat,
Plot no. 39, R.G.E.C., P.S. Rai,
Sonapat (HR.)- 131029

BIOGRAPHICAL SKETCH OR PROFESSOR V. SAMUEL RAJ

Name: Prof. V. Samuel Raj
Designation: Director (C4D) & Dean Academic Affairs
Department/Institute/University: SRM University, Delhi-NCR, Haryana
Email: deanacademic@srmuniversity.ac.in
Mobile: 91-7082000112

Date of Birth: June 4, 1967 **Sex (M/F):** M

Education (Post-Graduation onwards & Professional Career)

Sl No.	Institution/ Place	Degree Awarded	Year	Field of Study
1	Banaras Hindu University, Varanasi	M. Sc.	1989	Zoology
2	Banaras Hindu University, Varanasi	Ph. D.	1993	Microbiology
3	Jawaharlal Nehru University, New Delhi	Research Associate	1996-1998	Parasitic Diseases
4	Academia Sinica, Taiwan	PDF	1998-1999	Gene Therapy of HIV
5	Chiba University, Japan	PDF	1999 - 2001	Bacteriology & Drug Targets
6	Thomas Jefferson University, USA	PDF	2001 - 2002	Bacterial Translation (Ribosome Factors)
7	University of Pennsylvania, USA	Visiting Scientist	2002 - 2004	Bacterial Translation & Drug Targets

Position and Employment (Starting with the most recent employment)

Sl No.	Institution Place	Position	From (Date)	To (date)
1	SRM University, Delhi-NCR, Sonapat, Haryana	Professor & Director, C4D & Dean Academic Affairs	November 2014	Till date
2	Daiichi Sankyo India Pharma Pvt Ltd, Gurgaon	Sr. Group Leader & Assistant Director (Microbiology)	July 2010	October 2014
3	Ranbaxy Research Laboratories, Gurgaon	Group Leader (Microbiology)	November 2004	June 2010
4	University of Pennsylvania, Philadelphia, USA	Visiting Scientist (Microbiology)	August 2002	Sept. 2004

Honors/Awards/Recognition:

RSTMH Fellow (2017); Karmaveer Chakra Award (2012); REX Global Fellow (2012); Best Alumni of Microbiology, IMS, BHU (2010); STARS Fellow (Next Generation Leader), Switzerland (2009); Tokyo Biochemical Research Foundation (TBRF) Award, Japan (1999)

International Conference on AMR: Organizing Secretary of two International Conferences on “Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities” on 2-3 March 2015 & 17-19 March 2019

Reviewer: Peer reviewer and mentor of AMR project of DBT-UKRI (Indo-UK) and reviewer of ICMR-Norway project on AMR.

Publications:

Research Papers, Reports: **42**. Books: **2** General articles: **1** (1 report in Hindustan Times)
Posters: **15** International Patents: **2**

Prof. V. Samuel Raj has vast R&D experience in 2 major pharmaceutical industries Ranbaxy and Daiichi Sankyo for more than 10 years. He has completed many new drug discovery projects to tackle the AMR. He has established the drug discovery laboratory at SRM University, Delhi-NCR with the aim of tackling the AMR. He is an active researcher in the field of Antimicrobial resistance since 2005 and he is an invited speaker for UK-India workshops/meetings on AMR. He is the invited mentor & peer reviewer for AMR Sandpit meeting organized by DBT-UKRI and reviewer of the projects on AMR (Indo-UK projects) and ICMR-Norway projects on AMR. He regularly organizes international events on AMR. He organized 2 major International Conferences on AMR and many world renowned scientists including the Nobel Laureate participated and delivered lectures. He is one of the pioneers in the AMR research in India. He is the first scientist to report the ciprofloxacin resistance in the *N.meningitidis* in Delhi outbreak in 2005.

Ongoing Research Project as Principal Investigator:

1. **Genomics driven Dissection of Susceptibility and Drug Resistance to Pulmonary tuberculosis with a Geographical focus on NER.**

Funding Department: Department of Bio Technology

Total Project Cost (In Rs.): 82,128,980.00

Role: As one of the Principal Investigators (This is a consortium project)

2. **Management of multidrug resistant (MDR) pathogens causing Urinary Tract Infection (UTI)**

Funding Department: Indian Council of Medical Research (ICMR)

Total Project Cost (In Rs.): 4,960,000.00 (2020-2023)

Application for Ad-hoc Research Projects

**Management of multidrug resistant (MDR) pathogens
causing Urinary Tract Infection (UTI)**

Principal Investigator (PI)

Prof. V. Samuel Raj

**Centre for Drug Design Discovery & Development (C4D)
Department of Microbiology & Biotechnology
SRM University, Delhi-NCR,
Rajiv Gandhi Education City,
Sonapat, Haryana 131 029, India**

Co- Investigators

**Dr. Ramendra Pati Pandey
Dr. Anjali Priyadarshini
Dr. Poornima Sheba Samuel Raj
&
Prof. Ashok Rattan (Pathkind Labs, Gurugram)**



Indian Council of Medical Research

**V. Ramalingaswami Bhawan, Ansari Nagar, P.Box No. 4911
New Delhi – 110029**

Summary:

Urinary tract infection (UTI) is the most common bacterial infection in humans and it is more common in patients with type 2 diabetes mellitus. It has been estimated that at least one-third of all women are diagnosed with a UTI by the time they reach 24 years of age. UTIs are predominantly caused by Gram-negative pathogens (70%) and *E. coli* is the most common pathogen. Diabetics and other immunocompromised patients are at higher risk for UTI and its complications. The common pathogen in UTI is *Escherichia coli* and the other pathogens are *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, and *P. aeruginosa*, etc. Unfortunately, the antibiotics used to treat the infections are not responding to these pathogens. Since the menace of Antimicrobial resistance (AMR) is very serious, the outcome of the proposal especially redefining the MIC values and repurposing of drugs against these critical multi drug resistant (MDR) pathogens will be very crucial. It is very important to highlight the importance of rationalizing the antibiotic use to limit the antibiotic resistance in India. If we allow the ongoing AMR to continue, it will result in difficulties in managing the multidrug resistant infectious diseases and will render healthcare services ineffective. The most important objective is the repurposing of the drugs against these MDR pathogens. This will bring new combination of drugs against these critical pathogens causing complicated and uncomplicated UTI. The outcome will set a new technological benchmark.

Key words: Antimicrobial Resistance, Urinary tract infection, *Escherichia coli*, Repurposing of drugs, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD)

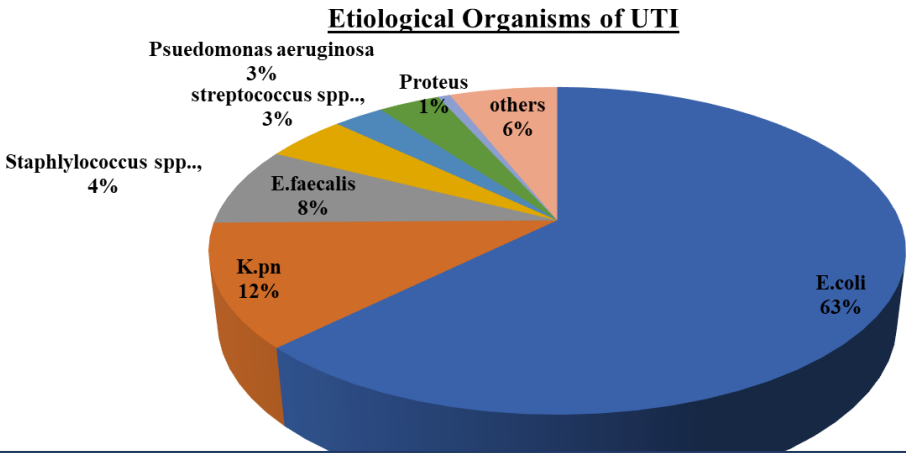
Background:

Antimicrobial Resistance (AMR) received the worldwide attention on 21 September 2016, when the heads-of-state met at the UN general assembly in New York City to take action at the UN high-level meeting on antimicrobial resistance. In India, the infectious disease burden is among the highest in the world and there are recent scanty reports about the inappropriate and irrational use of antibiotics against the infectious diseases lead to increasing AMR. It is very important to highlight the importance of rationalizing the antibiotic use to limit the antibiotic resistance in India. If we allow the ongoing antimicrobial resistance to increase, it will result in difficulties in controlling the multidrug resistant infectious diseases and ineffective healthcare services and lead to loss of lives.

In countries including India, suggestions and recommendations have been proposed and scientific reports have been published on antimicrobial resistance. But there are no systematic studies being done especially on the antimicrobial resistance and methods to tackle AMR in UTI. The lack of systematic review and studies on the antimicrobial resistance and the mechanism of antimicrobial resistance is a huge problem for the clinicians to handle the patients with infectious diseases. Recently, antimicrobial resistance has alarmingly increased due to the uncontrolled use of antibiotics in food industry, animal husbandry, agriculture and aquaculture.

Antibiotic resistance occurs when bacteria change in response to the use of these antimicrobial agents. Antibiotic resistance is rising to dangerously high levels in all parts of the world. Antibiotic resistance leads to higher medical costs, prolonged hospital stays, and increased mortality and economic loss to the country. The emergence of resistance to last-resort antibiotics is a public health concern of the world. Antibiotics are overused in treating patients even with coughs and colds that do not require antibiotic treatment. In many places, antibiotics are overused and misused in people and animals, and often given without professional oversight. Drug resistant-microbes are found in people, animals, food, and the environment (in water, soil and air). They can spread between people and animals, and from person to person. Poor infection control, inadequate sanitary conditions and inappropriate food-handling encourage the spread of antimicrobial resistance. That is the reason, the World Health Organization sent a red alert to all the member countries to pay immediate attention to all these dangerous pathogens and tackle AMR.

Pilot Study data (4-year data in our laboratory):



Antimicrobial Susceptibility pattern of antimicrobials of Escherichia coli causing UTIs								
S. No	Name of Antimicrobial agent	Total Isolates	Sensitivity	Value in %	Intermediate	Value in %	Resistance	Value in %
1	Ampicillin	1950	257	13.17	7	0.3	1686	86.46
2	Amoxicillin-Clavulonic acid	1950	567	29.07	170	8.17	1213	62.2
3	Cefazolin	1950	106	5.43	226	11.58	1618	11.58
4	cephalexin	1950	110	5.64	228	11.69	1262	64.71
5	cefoperazone - Sulbactam	403	200	49.62	22	21.83	183	45.4
6	Cefotaxime	403	63	15.63	0	0	340	84.36
7	Ceftazidime	1950	530	27.19	15	0.76	1406	72.1
8	Ceftriaxone	1500	240	16	25	1.66	1175	78.33
9	Cefepime	1900	493	32.86	29	1.52	1378	72.52
10	Aztreonam	1950	514	26.35	11	0.56	1425	73.07

Literature Review:

Urinary tract infection (UTI) is the most common bacterial infection especially in women. UTIs are the common condition seen both in nosocomial and the community setting. They are predominantly caused by Gram-negative pathogens and *E. coli* is the most common pathogen. Any abnormality of the urinary tract that interferes with the drainage of urine e.g., kidney stones or an enlarged prostate sets the stage for UTI. The same is true for foreign bodies in the bladder, such as catheters and tubes. Diabetics and other immunocompromised patients are at higher risk for UTI and its complications. The most common acquired conditions causing deterioration in host defence mechanisms are Diabetes Mellitus, Chronic kidney diseases, end-stage renal disease, and solid organ transplantation specifically kidney transplantation. Infection-related complications in kidney transplant recipients are associated with higher morbidity and mortality. In India, the infectious disease burden is among the

highest in the world and more recently there have been reports about the inappropriate and irrational use of antibiotics against the infectious diseases leading to increase in the development of antimicrobial resistance. It is very important to highlight the importance of rationalizing the antibiotic use to limit the antibiotic resistance in India. If we allow the ongoing AMR to increase, it will result in difficulties in managing the multidrug resistant infectious diseases and will render healthcare services ineffective. The potential application areas are health, especially in the field of diagnosis of resistant markers in infectious diseases. Since the menace of AMR is very serious, the outcome of the proposal especially a new diagnostic method to detect the AMR in the pathogen is very important. In 2015, Laxminarayan et al reviewed AMR in India for the drivers of antibiotics and the possible opportunity for action. Extreme level use of antibiotics is a major driver of resistance. In 2010, India was the world's largest consumer of antibiotics for human health. Access to antibiotics is rising, which signifies well for the large proportion of India's population that has thus far had poor access to these life-saving drugs. Over-the-counter (OTC), non-prescription sales of carbapenems (imipenem, doripenem and meropenem) in India are among the highest in the world and contribute to growing carbapenem resistance among Gram negative organisms (*Enterobacteriaceae* species including *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*).

Recently the World Health Organization (WHO) published a special warning on AMR and classified 12 antibiotic resistant bacteria as “priority bacteria” as they pose greatest threat to human health (WHO, 2017). This has been widely published by Hindustan Times newspaper on 2nd March 2017. In this context, the study on the AMR and this project proposal on AMR in India is very relevant and it is of importance.

Novelty:

Antimicrobial Resistance (AMR) is a global concern as it is significantly affecting the mortality/morbidity rate as well as posing a great economic burden on health care system especially in India. In most of the cases the AMR profile is not generated. The novelty of our project lies in the fact that we propose the use of 2 drugs or 3 drugs new combination for the effective treatment of UTI and tackle the MDR pathogens causing UTI. As of now, we simply follow the CLSI guidelines and consider many existing antibiotics as obsolete and consider it as not useful. In this project, we are planning to redefine the MIC values based on the PK/PD clinical correlation. This antibiotic stewardship is very essential. Thus, this work can be used to inform and optimize antimicrobial use which is in accordance with the

objectives outlined by WHO in 2015, stating the need to develop evidence-based therapy in case of AMR which would curb the inappropriate use of antibiotics which is among the major contributor of AMR. Redefining the MIC values for the pathogens causing UTI will extend the life of available drugs at present to treat the patients, Repurposing of drugs and combination/synergy studies against the pathogens causing UTI will come up with a new drug combination through a possible strategy will be proposed to combat AMR through expert meetings.

Objectives:

1. Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance (AMR) in the clinical isolates isolated from patients suffering from UTI.
 - a. To collect the clinical strains of *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, etc., from patients suffering with complicated/uncomplicated Urinary Tract Infections in the hospital settings or in the microbiology laboratories.
2. To estimate the concentration of drugs in patients and redefine the MIC values for the drugs used against UTIs to enable the extension of life for the available drugs.
 - a. To perform pharmacokinetics (PK) studies for the patients' plasma samples collected from the hospitals.
 - b. To redefine the MIC (resistance cut off) of the drugs against these pathogens.
3. Repurposing of the antimicrobial agents used to treat UTI and other FDA approved drugs against these pathogens.
 - a. To perform the synergy studies (*in vitro*) to bring a new combination of drugs against these pathogens (using 2 drugs and 3 drugs).
4. To study cytotoxicity of combination of drugs on the human cell lines.

Methodology:

Work Package (WP) 1: Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance (AMR) in the clinical strains isolated from patients suffering from UTI.

a. Collection of clinical isolates:

The clinical isolates of *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa* etc. from the SRM University Hospital of Sonepat, Haryana, and Pathkind labs, Gurugram will be collected under the supervision of senior doctors. The clinical isolates will be collected from the urine samples of the patients suffering from UTIs with complete clinical history. The

strains from the urine samples of the patients suffering from diabetes will also be collected. Clinical isolates with patients' history will be collected from Pathkind lab and SRM Hospital.

b. *In vitro* susceptibility testing (MIC) and other *in vitro* studies:

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of carbapenems and other drugs used to treat the UTIs will be determined against the clinical isolates using micro-broth dilution method recommended by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. MIC_{50/90} will be defined as the minimum inhibitory concentration for 50%/90% of the clinical isolates.

WP2: Estimation of drug concentration in patients and Redefining the MIC (cut off for resistance) to extend the life of the available antimicrobial agents:

The plasma samples from patients will be quantified and the pharmacokinetics (PK) parameters will be determined to confirm if fluids are leading to sub-therapeutic concentrations.

a. Measurement of AUC, C_{max}, T_{1/2}, and other PK parameters of carbapenems and other drugs in the blood samples of the patients going through the treatment for the complicated and uncomplicated Urinary Tract Infections (UTI).

b. The pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamic (PD) parameters will be characterized by area under the concentration-time curve above the MIC (AUC/MIC) with a target 24-h AUC/MIC respectively (Duhani *et al*, 2010; Sandri *et al*, 2013; Lepak *et al*, 2017). The time-dependent pharmacodynamic parameter will be used for the meropenem with %fT>MIC of $\geq 40\%$. The fT>MIC (%) will be calculated using the following equation (Kuti *et al*, 2005).

c. Redefining MIC values in the clinical strains using the simulation studies from the available PK data.

The free concentration of drugs in the plasma of patients will be calculated first. The simulation studies will be carried out using the standard protocol to find out the available free drugs and correlated with present MIC values suggested in CLSI guidelines. If the available free drugs are more in the plasma samples, the MIC will be redefined to extend the life of the drugs used for treating UTIs. The same drugs can be used, though the MIC values mentioned in the CLSI guidelines indicate that the drug is resistant or intermediate resistant to the pathogen. Based on the data, the MIC value will be redefined at least for the drugs which

have the resistance mechanism through chromosomal mediated resistance and the free drug concentration significantly above the MIC values.

WP3: *In vitro* combination/ synergy studies:

Repurposing of drugs – for antimicrobial agents, anti-inflammatory drugs. The combinations of drugs, synergy studies, kill kinetics studies, etc. will be done to find out the potential new combination of drugs.

WP4: To assess cell cytotoxicity of combination of drugs on human cell lines using the standard method for the new combination of drugs.

WP5: Workshop/ Review meetings to discuss the strategy to combat AMR. The experts will be invited for the workshop and the results will be discussed for the way forward and the application of the point-of care technologies for future use.

Sample size -250-300 clinical isolates will be collected for the phenotypic and genotypic characterization.

Inclusion criteria: 1. Patient suffering from UTI both male and female including children.
2. Diabetes patients suffering from complicated UTI.

Exclusion criteria: 1. Patient suffering from other chronic disease. 2. Patients suffering from parasitic, viral, and other bacterial diseases.

➤ **Project implementation plan:**

Experimental Plan	1 st Year	2 nd Year	3 rd Year
1. Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance (AMR) in the clinical isolates isolated from patients suffering from UTI.	X		
2. To estimate the concentration of drugs in patients and redefine the MIC values for the drugs used against UTIs to enable the extension of life for the available drugs.			X
3. Repurposing of the antimicrobial agents used to treat UTI and other FDA approved drugs against these pathogens.		X	
4. To study cytotoxicity of combination of drugs on the human cell lines.		X	

Ethics review: As per ICMR guidelines and University procedures.

Data collection & statistical analysis plan:

1000 samples representing different target groups will be subjected in this study for AMR quantification. At least 250-300 clinical isolates with complete clinical history will be further processed for phenotypic and genotypic characterization. Data collected will be analysed at bigger scale using well known statistical software package like MINITAB/R/SPSS, etc.

Expected outcomes:

- 1. Current status on the menace of AMR in the Urinary tract infection in Delhi region.
- 2. New treatment options (combination of 2 drugs or 3 drugs) to manage the Urinary tract infection due to MDR pathogens.
- 3. Antibiotic stewardship- The studies on PK/PD will redefine the MIC of the drugs before we consider these drugs are completely obsolete.

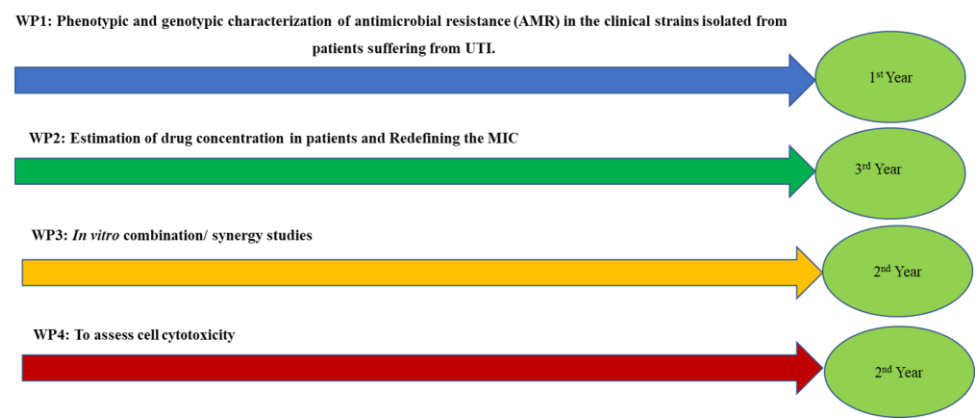
Limitations of this study:

The study will mainly focus on the *in vitro* characterization of AMR in pathogens causing UTI. With the limited budget, it is not possible to carry out any clinical trials in patients with the outcome of the results especially with the new combination of drugs.

Future plans based on expected outcomes if any:

- 1. Redefining the MIC values for the pathogens causing UTI will extend the life of available drugs at present to treat the patients.
- 2. Proposing a possible strategy to combat AMR through the point of care diagnostics, redefined MIC values and discussion with experts.
- 3. The new combinations of drugs with synergistic effect will be used for the treatment of complicated UTI and will be recommended to the ICMR & Ministry of Health for necessary action.

Timelines:



Institutional support: Infrastructure, equipment, given in the list and office support, 24x7 power supply, project management

List of facilities being extended by parent institution(s) for the project implementation:

1. Biosafety cabinets
2. BSL2 pressure system (by Blue Star)
3. Specially designed drug discovery labs
4. PCR machines
5. RT-PCR machines
6. Gel doc system (Bio-rad)
7. DNA gel electrophoresis systems (Bio-rad)
8. Protein SDS PAGE system (Bio-rad)
9. Western blotting system (Bio-rad)
10. Microscope with photography system
11. Cold Centrifuges & other centrifuges
12. BOD incubator
13. CO₂ Incubator
14. ELISA Reader/ Plate Reader
15. Autoclaves
16. Dryers & Mixers & hot plates
17. Water bath
18. Balances
19. Freezers
20. Deep freezers
21. All other necessary basic facilities for Microbiology & Biotechnology laboratories
22. Computers and internet and supporting office
23. Supporting staff
24. Uninterrupted Power supply for 24 hours
25. Meeting rooms/ facility for workshop
26. Bioinformatics Lab
27. Any other facility is needed will be provided by the University.

Budget:				
Budget Heads	Year 1	Year 2	Year 3	Total
Manpower (ICMR norms)				
Junior Research Fellow- 1	3,72,000	3,72,000	3,72,000	11,16,000
Equipments (-80°C Deep Freezer)	6,50,000	-	-	6,50,000
Recurring	9,25,000	7,25,000	5,25,000	21,75,000
Travel	1,50,000	2,00,000	2,00,000	5,50,000
Overhead (10%)	2,09,700	1,29,700	1,09,700	4,49,100
Total (in Rupees)	23,06,700	14,26,700	12,06,700	49,40,100

Publications of the Principal Investigator (Selected publications in last 5 years):

1. Barman, T.K., Kumar, M., Chaira, M., Ramkumar, G., Singhal, S., Rao, M., Mathur, T., Bhateja, P., Pandya, M., Ramadass, V., Chakrabarti, A., Das, B., Upadhyay, D.J., and **Raj, V. S.*** (2019). Potential of the fluoroketolide RBx 14255 against *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenza* in an experimental murine meningitis model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 74(7):1962-1970
2. Lun, S., Tasneen, R., Chaira, T., Stec, J., Onajole, O.K., Yang, T.J., Cooper, C.B., Mdluli, K., Converse, P., Nuermberger, E., **Raj, V.S.**, Kozikowski, A., Bishai, W.R. (2019). Advancing the therapeutic potential of indoleamides for tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Volume 63 Issue 7 e00343-19) doi:10.1128/ AAC.00343-19.
3. Rosa UA, Ribeiro GO, Villanova F, Luchs A, Milagres FAP, Komninakis SV, Tahmasebi R, Lobato MCABS, Brustulin R, Chagas RTD, Abrão MFNDS, Soares CVDA, Tinker RJ, Pandey RP, **Raj VS**, Sabino EC, Deng X, Delwart E, Costa ACD, Leal É. First identification of mammalian orthoreovirus type 3 by gut virome analysis in diarrheic child in Brazil. *Sci Rep.* 2019 Dec 9;9(1):18599. doi: 10.1038/s41598-019-55216-5.
4. Barman TK, Kumar M, Chaira T, Dalela M, Gupta D, Jha PK, Yadav AS, Upadhyay DJ, **Raj, V.S.**, Singh H. *In vivo* efficacy and pharmacokinetics of bi-aryl oxazolidinone RBx 11760 loaded polylactic acid- polyethylene glycol nanoparticles in mouse hematogenous bronchopneumonia and rat groin abscess caused by *Staphylococcus aureus*. *Nanomedicine.* 2018 Jun;14(4):1213-1225. doi: 10.1016/j.nano.2018.02.003.
5. Kozikowski, A.P., Onajole, O.K., Stec, J., Dupont, C., Viljoen, A., Richard, M., Chaira, T., Lun, S., Bishai, W.R., **Raj, V.S.**, Ordway, D., and Kremer, L. (2017). Targeting Mycolic Acid Transport by Indole-2- carboxamides for the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Infections. *J. Med. Chem.* 60(13):5876-58882.
6. Barman, T.K., Kumar, M., Mathur, T., Chaira, T., Ramkumar, G., Kalia, V., Rao, M.,

Pandya, M., Yadav, A.S., Das, B., Upadhyay, D.J., Hamidullah, Konwar, R., **Raj, V.S.*** and Singh, H. (2016). *In vitro* and *in vivo* activities of a bi-aryl oxazolidinone RBx 11760 against Gram positive bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 60 (12): 7134 – 7145.

7. **Raj, V.S.***, Barman, T.K., Kalia, V., Purnapatre, K., Dube, S., Ramkumar, G., Bhateja, P., Mathur, T., Chaira, T., Upadhyay, D.J., Surase, Y.B., Venkataramanan, R., Chakrabarti, A., Das, B., and Bhatnagar, P.K. (2014). A novel ketolide RBx14255 with activity against multi-drug resistant Streptococcus pneumoniae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 58 (8):4283-4289.

8. Shrestha B, Singh W, **Raj VS**, Pokhrel BM, Mohapatra TM. High prevalence of Pantone-Valentine leukocidin (PVL) genes in nosocomial-acquired Staphylococcus aureus isolated from tertiary care hospitals in Nepal. Biomed Res Int. 2014; 2014:790350. doi: 10.1155/2014/790350.



TELEGRAM .
SCINDRECH
EL 26962819, 26567373
(EPBAX) 26565694, 26562133

Website : <http://www.dsir.gov.in>

भारत सरकार
विज्ञान और प्रौद्योगिकी मंत्रालय
वैज्ञानिक और औद्योगिक अनुसंधान विभाग
टेक्नोलॉजी भवन, नया महरौली मार्ग,
नई दिल्ली - 110 016

MINISTRY OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY
Department of Scientific and Industrial Research
Technology Bhavan, New Mehrauli Road
New Delhi - 110 016

26565687, 26562144

. 26562134, 26562122
FAX 26529745

GOVERNMENT OF INDIA



F.No. 11/637/2014-TU-V

Date: 1st May, 2017

The Director
SRM University
Plot No. 39, Rajiv Gandhi Education City,
P.S. Rai (Post Office),
Sonapat - 131 029
Haryana

Subject : Renewal of Recognition of Scientific and Industrial Research Organisations (SIROs).

Dear Sir,

This has reference to your application for renewal of recognition of SRM University, Sonapat, Haryana as a Scientific and Industrial Research Organisation (SIRO) by the Department of Scientific and Industrial Research under the Scheme on Recognition of Scientific and Industrial Research Organisations (SIROs), 1988.

2. This is to inform you that it has been decided to accord renewal of recognition to SRM University, Sonapat, Haryana from 01.04.2017 upto 31.03.2020. The recognition is subject to terms and conditions mentioned overleaf.

3. Receipt of this letter may kindly be acknowledged.

Yours faithfully,

(Dr. S.K. Deshpande)
Scientist - 'G'

DECLARATION AND ATTESTATION

- i. I/We have read the terms and conditions for ICMR Research Grant. All necessary Institutional facilities will be provided if the research project is approved for financial assistance.
- ii. I/We agree to submit within one month from the date of termination of the project the final report and a list of articles, both expendable and non-expendable, left on the closure of the project.
- iii. I/We agree to submit audited statement of accounts duly audited by the auditors as stipulated by the ICMR.
- iv. It is certified that the equipment(s) is/are not available in the Institute/Department or these are available but cannot be spared for the project
- v. It is further certified that the equipment(s) required for the project have not been purchased from the funds provided by ICMR for another project(s) in the Institute.
- vi. I/We agree to submit (online) all the raw data (along with descriptions) generated from the project to the ICMR Data Repository within one month from the date of completion /termination of the project.

If any equipment already exists with the Department/Institute, the investigator should justify purchase of the another equipment.

Signature of the:

a) Principal Investigator Sant Singh

b) Co-Investigator(s) Ramendra Prasad Pandey

Ajmal Rijada

Poonima

c) Head of the Department Ajmal Rijada

Sant Singh

Signature of the Head of the Institution with seal

Date: 09.01.2020



DEAN ACADEMICS
SRM University Haryana
Plot No. 39, R.G.E.C. Rai,
Sonapat-131029(HR.)

Dated: 13-Jan-2022

ORDER

Subject: Financial Sanction under Teachers Associateship for Research Excellence (TARE) to **Dr. Prashant Kumar, SRM University , Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-ncr, Sonapat – Kundli Urban Complex,Post Office Ps.rai, Sonipat, Sonapat, Haryana-131029-** under the mentorship of **Dr. Brajendra K Singh, at University of Delhi New Delhi, Delhi - 110007-** Release of 1st grant.

Sanction of Science and Engineering Research Board (SERB) is hereby accorded to the above mentioned grant at a total cost of **Rs. 18,30,000/- (Rs. Rupees Eighteen Lakh Thirty Thousand only Only)** for a duration of 36 months.

The date of start of the project will be 04 December, 2021. The items of expenditure for which the total allocation of **Rs. 18,30,000/-** has been approved are given below:

The following budget is proposed for

SRM University , Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-ncr, Sonapat – Kundli Urban Complex,Post Office Ps.rai, Sonipat, Sonapat, Haryana-131029 (Parent)

Sl. No.	Budget Head	Amount
1.	Fellowship	Rs. 0 (@0/- per month (consolidated))
2.	Research Grant	Rs. 2,50,000/- per annum
3.	Overheads	Rs. 25,000/- per annum

University of Delhi New Delhi, Delhi - 110007 (Host)

Sl. No.	Budget Head	Amount
1.	Fellowship	Rs. 60,000 (on completion of 90 days mandatory attendance in the host institute every year)
2.	Research Grant	Rs. 2,50,000/- per annum
3.	Overheads	Rs. 25,000/- per annum

2. Sanction of the **SERB** is also accorded to the payment of **Rs. 2,75,000/- (Rupees Two Lakh Seventy Five Thousand only)** to **SRM University, Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-NCR, Sonapat – Kundli Urban Complex,Post Office P.S.Rai, Sonipat, Rs. 3,35,000/- (Rupees Three Lakh Thirty Five Thousand only)** to **University of Delhi New Delhi, Delhi - 110007** being the first installment of the grant for the year 2021-2022 for implementation of the said research project.

3. The expenditure involved is debitable to

Fund for Science & Engineering Research (FSER)

This release is being made under Teachers Associateship For Research Excellence (TARE). (Organic Chemistry)

4. The Sanction has been issued to with the approval of the competent authority vide Diary No. **SERB/F/6635/2021-2022** dated **04 January, 2022**

5. Sanction of the grant is subject to the conditions as detailed in Terms & Conditions available at website (www.serb.gov.in).

6. Overhead expenses are meant for the host Institute towards the cost for providing infrastructural facilities and general administrative support etc. including benefits to the staff employed in the project.

7. As per rule 211 of GFR, the accounts of project shall be open to inspection by sanctioning authority/audit whenever the institute is called upon to do so.

8. The release amount of **Rs. 2,75,000/- (Rupees Two Lakh Seventy Five Thousand only)** will be drawn by the Under Secretary of the SERB and will be disbursed by means of RTGS transaction as per their Bank details given below:

SRM University , Plot no.39, rajiv gandhi education city delhi-ncr, sonapat – kundli urban complex,Post office p.s.rai, sonipat, Sonapat, Haryana-131029 (Parent) :

PFMS Unique Code	SRMUH
Account Name	SRM University Haryana
Account Number	35723701835
Bank Name & Branch	State Bank of India MLNS of Sports Rai Motilal Nehru Sports School Village Rai Sonapat Haryana 131029
IFSC/RTGS Code	SBIN0006838
Email address of PI	prashanttomar972@gmail.com
Email id of A/C Holder	registrar@srmuniversity.ac.in
Email address of concerned officer	ms_tare@serbonline.in

The release amount of Rs. 3,35,000/- (Rupees Three Lakh Thirty Five Thousand only) will be drawn by the Under Secretary of the SERB and will be disbursed by means of RTGS transaction as per their Bank details given below:

University of Delhi New Delhi, Delhi - 110007 (Host) :

PFMS Unique Code	duuniv
Account Name	The Registrar, University of Delhi Minor Project Young Scientists
Account Number	10851298593
Bank Name & Branch	State Bank of India Utility Centre Delhi University Branch, SBI Utility Centre DU Delhi 110007
IFSC/RTGS Code	SBIN0001067
Email address of PI	prashanttomar972@gmail.com
Email id of A/C Holder	registrar@du.ac.in
Email id of Mentor	Dr. Brajendra K Singh

9. Both the institutes will furnish Utilization certificate (UCs) financial year wise to the SERB and an audited statement of accounts pertaining to the grant immediately after the end of each financial year.

10. The institute will maintain separate audited accounts for the fellowship. A part or whole of the grant must be kept in an interest earning bank account which is to be reported to SERB. The interest thus earned will be treated as credit to the institute to be adjusted towards further installment of the grant.

11. The File no. TAR/2021/000201 may also be mentioned in all research communications arising from the above project with due acknowledgement of SERB.

12. As this is the first grant for the fellowship, no previous U/C is required.

13. The institute may refund any unspent balance to SERB by means of a Demand Draft favoring "FUND FOR SCIENCE AND ENGINEERING RESEARCH" payable at New Delhi.

14. The organization/institute/university should ensure that the technical support/financial assistance provided to them by the Science & Engineering Research Board, a statutory body of the Department of Science & Technology (DST), Government of India should invariably be highlighted/ acknowledged in their media releases as well as in bold letters in the opening paragraphs of their Annual Report.

15. In addition, the investigator/host institute must also acknowledge the support provided to them in all publications, patents and any other output emanating out of the project/program funded by the Science & Engineering Research Board, a statutory body of Department of Science & Technology (DST), Government of India.


(Dr. T. Thangaradjou)
Scientist F
msls@serb.gov.in

To,
Under Secretary
SERB, New Delhi

Copy forwarded for information and necessary action to: -

1.	The Principal Director of Audit, A.G.C.R. Building, IIIrd Floor I.P. Estate, Delhi-110002
2.	Sanction Folder, SERB, New Delhi.
3.	File Copy
4.	(i) Dr. Prashant Kumar Chemistry SRM University, Plot no.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-NCR, Sonapat – Kundli Urban Complex, Post office P.S. Rai, Sonapat, Sonapat, Haryana-131029 Email: prashanttomar972@gmail.com Mobile: 918527011424 (ii) Dr. Brajendra K Singh University of Delhi New Delhi, Delhi - 110007 (Start date of the project may be intimated by name to the undersigned. For guidance, terms & Conditions etc. Please visit www.serb.gov.in.)
5.	(i) Registrar, SRM University, Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-NCR, Sonapat – Kundli Urban Complex, Post Office P.S. Rai, Sonapat (ii) Registrar University of Delhi New Delhi, Delhi - 110007 (Receipt of Grant may be intimated by name to the undersigned)


(Dr. T. Thangaradjou)
Scientist F
msls@serb.gov.in



Dr. Sudip Kumar Halder <sudip.k@srmuniversity.ac.in>

SERB-Notification

1 message

SERB_Administrator@serbonline.in <SERB_Administrator@serbonline.in>
To: serbinfo1@gmail.com

Thu, Dec 2, 2021 at 3:39 PM

**Science and Engineering Research Board**
(Statutory Body Established Through an Act of Parliament : SERB Act 2008)
Department of Science and Technology, Government of India

SCIENCE & ENGINEERING RESEARCH BOARD (SERB)

(Statutory Body Established Through an Act of Parliament : SERB Act 2008)

Science and Engineering Research Board
3rd & 4th Floor, Block II
Technology Bhavan, New Mehrauli Road
New Delhi - 110016

File Number: TAR/2021/000136

Dated: 02-Dec-2021

Subject: Project titled "A search for a suitable physical system for realising quantum technologies."

Dear Dr. Sudip Kumar Halder,

We are happy to inform you that your application cited above has been approved by the Science and Engineering Research Board for funding under **Teachers Associateship for Research Excellence (TARE)**. The following are the approved items for a period of three years.

Research Grant ? As per SERB-TARE norms

Fellowship ? As per SERB-TARE norms

Overhead Charges ? As per SERB-TARE norms

1. This approval letter is valid subject to the fulfilment of all the eligibility criteria for the TARE and submission of required documents.
2. You are requested to submit the joining report in the host institute and submit relevant documents within one month from the date of receipt of this letter. Projects requires ethical / biosafety / stem cell / wildlife clearances etc. candidate will be allowed to join the host institute only after acquiring such clearances.
3. The grant will be effective from the date of joining in the host institution.
4. Follow the norms of host and parent institutions while implementing the project. Please visit our website www.serbonline.in for the terms & conditions of the grant.

Kindly quote the reference number in all future correspondence. The reference no. **TAR/2021/000136** should be mentioned in all research outputs(publications/patent etc.) arising from the TARE grant.

Kindly follow the below steps only then you will be able to acknowledge the approval letter:

1. Go to www.serbonline.in through your credentials
2. Go to Menu --> Proposal submission --> View submitted proposals

A certificate stating that any visit abroad for a period more than eight weeks would be undertaken after due permission from SERB, may also be submitted.

Kindly upload RTGS details of the parent as well as host institute to facilitate transfer of the fund as per the template

Yours sincerely,

(Dr. T Thangaradjou)

Scientist F

Dr. Sudip Kumar Haldar

Physics

SRM University , Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-ncr, Sonapat – Kundli Urban Complex, Post Office P.s.rai, Sonapat, Sonapat, Haryana-131029

***** LEGAL DISCLAIMER *****

Please do not reply to this mail !!

[SERB is now on Social-Media. Kindly follow us on Twitter: @serbonline <https://www.twitter.com/serbonline>]

This is a system generated information and does not require any signature. This E-Mail may contain Confidential and/or legally privileged Information and is meant for the intended recipient(s) only. If you have received this e-mail in error and are not the intended recipient/s, kindly notify us at info@serbonline.in and then delete this e-mail immediately from your system. Any unauthorized review, use, disclosure, dissemination, forwarding, printing or copying of this email or any action taken in reliance on this e-mail is strictly prohibited and may be unlawful. Internet communications cannot be guaranteed to be timely, secure, error or virus-free. The sender does not accept any liability for any errors, omissions, viruses or computer problems experienced by any recipient as a result of this e-mail.

'SAVE PAPER - THINK BEFORE YOU PRINT!'

* Don't want to receive such notification anymore? [Click here to send a mail to unsubscribe](#)

----- Forwarded message -----

From: **divya kamaraju** <divya_kamaraju@yahoo.co.in>

Date: Fri, Mar 26, 2021 at 2:49 PM

Subject: Call for proposal (ICMR) for research on leishmaniasis : Decision and Comments from the Project Review Committee of ICMR

To: directorcd4@srmuniversity.ac.in <directorcd4@srmuniversity.ac.in>

Cc: Dr. Manju Rahi <manjurahi.hq@icmr.gov.in>

Dear Madam

This is in reference to the call for proposals for research on leishmaniasis at ICMR. The project entitled " Re-purposing of drugs and nanoparticle approaches for the improvement of treatment against Visceral Leishmaniasis with the aim of averting the emergence of PKDL."

Following are the Comments from the expert:

- The comments were addressed and the PI provided a letter in collaboration with RMRI, Patna.
- The reviewers raised concerns on the travel budget.
- Preliminary data on macrophage culture or parasite system to kill the parasite to be provided.
- The ICMR may ensure that above suggestions are incorporated. The proposed budget is found to be justified and is recommended without travel head.

Recommendation: Recommended with proposed revised budget without travel head.

We request you kindly to provide the Revised version for the above proposal with necessary changes as suggested by the experts.

Regards
Divya

Name of PI : PROF. SAMUEL RAJ VETHAKKANI

ICMR : ADHOC APPLICATION

Date of Submission : 2020-09-30 18:07:14.0

Proposal ID : 2020-10017

Indian Council of Medical Research
APPLICATION FOR AD-HOC PROPOSAL

Name (IN BLOCK LETTERS):	PROF. SAMUEL RAJ VETHAKKANI
Gender:	M
Date of Birth of PI:	04-Jun-1967

DSIR Certificate Validity Date:	31/03/2023	Nature of Employment	Permanent
superannuation:	04/06/2032	Type of Institute:	Private
Have you received any funding for research project for ICMR as Principal Investigator:			YES
Have you received any funding for research project as Principal Investigator from any other Govt agency/Private Organization either national or international:			YES

Title of proposed research project:		Re-purposing of drugs and nanoparticle approaches for the improvement of treatment against Visceral Leishmaniasis with the aim of averting the emergence of PKDL	
Duration of project proposed (in Months):		24	
Six Keywords:		N.A	
Major Discipline:		LEISHMANIASIS	

General Information of Principal Investigator

Name	Designation	Department	Institute/Organization's address	Email	Mobile No
Prof. Samuel Raj Vethakkani	Professor & Dean Academics	N.A	SRM University,Sonepat	directorcd4@srmuniversity.ac.in	7082000112

Academic details of Principal Investigator

S.NO	Academic Qualifications	Year	Institute
1	B.Sc. (Zoology)	1987	Madurai Kamaraj University
2	M.Sc. (Zoology)	1989	Banaras Hindu University,Varanasi, India
3	Ph.D. (Microbiology)	1993	Banaras Hindu University,Varanasi, India

Advanced Training relevant to this project

Publications Details

Books/Chapters Details

S.No	Title of book/Chapter	Year of publication	Name of Publisher
1	Recent Advances in the Discovery and Development of New Drugs against Gram-Nega	2014	Frontiers in Clinical Drug Research

Patents/copyrights Details

S.No	Title	Year	Patent/Copyright Number
1	Benzothiazole and aza-analogues thereof use as antibacterial agents: International	2009	PCTIB2009052753
2	Pyrrole carboxylic acid derivatives as antibacterial agents	2009	PCTIB2009053331

Awards and/or Honours Details

S.No	Awards and honours	Year
1	Invited as Mentor for the Indo-UK Sandpit meeting on AMR by Department of Biotechnology	2017
2	Invited as peer reviewer to review the UKIndia projects on Antimicrobial resistance (AMR)	2018
3	Invited by the CEO of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH) as one of the subject expert and had a special meeting with the British High Commissioner at his residence in New Delhi	2017
4	Organizing Secretary of International Conference on Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development Challenges and Opportunities	2015
5	International organizing committee member as well as the invited speaker in the 1st Drug Discovery Workshop in Neglected and Orphan Diseases, University of Siena, Siena, Italy	2010
6	Invited to participate in the Next Generation Leaders Meet organized by Stein am Rhein Symposium, Switzerland	2009

Details of CO-PI

Name	Designation	Department	Institute/Organization's address	Email	Mobile No
Dr. Krishna Pandey	Director in charge	N.A	Rajendra Memorial Research Institute of Medical Sciences	drkrishnapandey@gmail.com	8709475662
Prof. Samuel Raj Vethakkani	Professor & Dean Academics	N.A	SRM University,Sonepat	directorcd4@srmuniversity.ac.in	7082000112

Details of Co-Investigators

S.No	Name	Designation	Department/Institute/ Organization's	Email	Mobile No.	Academic Qualifications	Total number of publications
1	Dr. C. S. Lal	Scientist 'F'	Rajendra Memorial Research Institute Of Medical Sciences, Patna, Bihar	drcslal@gmail.co m	9835867492	M.Sc., Ph.D.	80
2	Dr. Shubhankar Kumar Singh	Scientist 'D'	Rajendra Memorial Research Institute Of Medical Sciences, Patna, Bihar	sksrMRI@yahoo.co m	9334115524	M.Sc., Ph.D.	50
3	Dr. Ramendra Pati Pandey	Assistant Professor	Srm University, Sonapat, Sonapat, Haryana	ramendra.pandey @srmuniversity.ac .in	9818790558	M.Sc., Ph.D.	25

Headwise Breakup

Salary Details

	Year 1	Year 2	Total year
Salary Details	744000.00	744000.00	1488000.00

Year	PI/CO-PI Details	Salary (Amount)	No. of Manpower	Designation
1.0	SAMUEL RAJ VETHAKKANI	372000.00	1.0	Scientist-C (Non Medical)
1.0	KRISHNA PANDEY	372000.00	1.0	Junior Research Fellow
2.0	SAMUEL RAJ VETHAKKANI	372000.00	1.0	Junior Research Fellow
2.0	KRISHNA PANDEY	372000.00	1.0	Junior Research Fellow

Recurring Contingency Details

	Year 1	Year 2	Total Budget
Recurring Contingency	2800000.00	2400000.00	5200000.00

Year	PI/CO-PI Details	Expense Type	Recurring Amount
1.0	krishnapandey	Contingencies	1300000.00
1.0	samuel835	Other	0.00
1.0	samuel835	Contingencies	1500000.00
1.0	krishnapandey	Other	0.00
2.0	samuel835	Contingencies	1300000.00
2.0	krishnapandey	Other	0.00
2.0	krishnapandey	Contingencies	1100000.00
2.0	samuel835	Other	0.00

Equipment Details

	Year 1	Total Budget
Equipment Amount	500000.00	500000.00

Year	PI/CO-PI Details	Equipment Name	Equipment Amount
1.0	samuel835	CO2 Incubator	500000.00

Overhead Charges Details (5% of staff and Recurring contingency)

	Year 1	Year 2	Total Budget
Overhead Charges	200000.00	185000.00	385000.00

Year	PI/CO-PI Details	Over Head Amount
1.0	samuel835	100000.00
1.0	krishnapandey	100000.00
2.0	samuel835	95000.00
2.0	krishnapandey	90000.00

Travel Details

	Year 1	Year 2	Total Budget
Travel Amount	700000.00	700000.00	1400000.00

Year	PI/CO-PI Details	Travel Amount
1.0	samuel835	300000.00
1.0	krishnapandey	400000.00
2.0	samuel835	300000.00
2.0	krishnapandey	400000.00



icmr
INDIAN COUNCIL OF
MEDICAL RESEARCH

RMRIMS
RAJENDRA MEMORIAL RESEARCH
INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES

आई.सी.एम.आर.-राजेन्द्र स्मारक चिकित्सा विज्ञान
अनुसंधान संस्थान
स्वास्थ्य अनुसंधान विभाग, स्वास्थ्य एवं परिवार
कल्याण मंत्रालय, भारत सरकार

ICMR- Rajendra Memorial Research
Institute of Medical Sciences
Department of Health Research, Ministry of Health
and Family Welfare, Government of India

DECLARATION AND ATTESTATION

for the project

**Re-purposing of drugs and nanoparticle approaches for the improvement of treatment against Visceral
Leishmaniasis with the aim of averting the emergence of PKDL**

in collaboration with Dr. Ramendra Pati Pandey and Prof. V. Samuel Raj, SRM Univ. Rajiv Gandhi Education City,
Sonapat, Haryana and Dr. Shubhankar Kumar Singh, Dr. C. S. Lal, Dr. K. pandey from ICMR-RMRIMS Patna

- I/We have read the terms and conditions for ICMR Research Grant. All necessary Institutional facilities will be provided if the research project is approved for financial assistance.
- I/We agree to submit within one month from the date of termination of the project the final report and a list of articles, both expendable and non-expendable, left on the closure of the project.
- I/We agree to submit audited statement of accounts duly audited by the auditors as stipulated by the ICMR.
- It is certified that the equipment(s) is/are not available in the Institute/Department or these are available but cannot be spared for the project
- It is further certified that the equipment(s) required for the project have not been purchased from the funds provided by ICMR for another project(s) in the Institute.
- I/We agree to submit (online) all the raw data (along with descriptions) generated from the project to the ICMR Data Repository within one month from the date of completion /termination of the project.

If any equipment already exists with the Department/Institute, the investigator should justify purchase of another equipment.

Signature of the:

b) Co-Investigator(s)

Shubhankar Kumar Singh Chandrasekhara Krishna Pandey

c) Head of the Department

Chandrasekhara

Date:

22/09/2020

Signature of the Head of the Institution with seal

Krishna Pandey

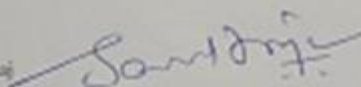
Director-In-Charge
Rajendra Memorial Research
Institute of Medical Sciences (ICMR)
Agamkuan, PATNA-800007

DECLARATION AND ATTESTATION

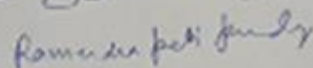
- I/We have read the terms and conditions for ICMR Research Grant. All necessary institutional facilities will be provided if the research project is approved for financial assistance.
 - I/We agree to submit within one month from the date of termination of the project the final report and a list of articles, both expendable and non-expendable, left on the closure of the project.
 - I/We agree to submit audited statement of accounts duly audited by the auditors as stipulated by the ICMR.
 - It is certified that the equipment(s) is/are not available in the Institute/Department or these are available but cannot be spared for the project.
 - It is further certified that the equipment(s) required for the project have not been purchased from the funds provided by ICMR for another project(s) in the Institute.
 - I/We agree to submit (online) all the raw data (along with descriptions) generated from the project to the ICMR Data Repository within one month from the date of completion/termination of the project.
- If any equipment already exists with the Department/Institute, the investigator should justify purchase of another equipment.

Signature of the:

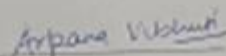
a) Principal Investigator: Prof. V. Samuel Raj

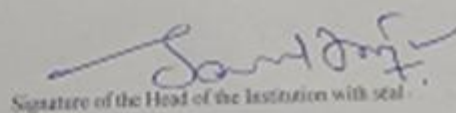


b) Co-Investigator: Dr. Ramendra Pati Pandey



c) Head of the Department





Signature of the Head of the Institution with seal

Date: 24.09.2020

DEAN ACADEMICS
SRM University Haryana
Plot No. 39, R.G.E.C. Pali,
Sonapat-131029(HR.)

Application for Ad-hoc Research Projects

Re-purposing of drugs and nanoparticle approaches for the improvement of treatment against Visceral Leishmaniasis with the aim of averting the emergence of PKDL

Principal Investigator (PI)

Prof. V. Samuel Raj

**Centre for Drug Design Discovery & Development (C4D)
Department of Microbiology & Biotechnology
SRM University, Delhi-NCR,
Rajiv Gandhi Education City,
Sonapat, Haryana 131 029, India**

Co- Investigators

Dr. Ramendra Pati Pandey

**Department of Microbiology & Biotechnology
SRM University, Delhi-NCR,
Sonapat, Haryana 131 029, India**

&

Dr. Shubhankar Kumar Singh (RMRIMS, Patna)

Dr. C.S. Lal (RMRIMS, Patna)

Dr. K. Pandey (RMRIMS, Patna)



Indian Council of Medical Research

**V. Ramalingaswami Bhawan, Ansari Nagar, P.Box No. 4911
New Delhi – 110029**

1. Title of the proposed research project:

Re-purposing of drugs and nanoparticle approaches for the improvement of treatment against Visceral Leishmaniasis with the aim of averting the emergence of PKDL

2. Summary (up to 250 words): A structured summary should contain the following subheadings: *Background, Novelty, Objectives, Methods, and Expected outcome.*

Leishmaniasis is currently one of the neglected diseases that most arouses attention to public health. The World Health Organization (WHO) has classified them as emerging and uncontrolled, estimating 2 million infected people per year. Of this number, 500,000 cases are of visceral leishmaniasis (VL) have been reported. Currently, about 350 million people in 98 countries are in risk areas, of which 12 million are infected. However, these numbers are still quite underestimated, since in some regions epidemiological data are not up-to-date. In addition, in only 33 of the 98 countries affected, case reporting is mandatory and, not infrequently, patients die before the disease is diagnosed. Currently, some therapy options are available for treatment of leishmaniasis, which may vary according to clinical manifestation. In addition to the undoubted importance of the individual's improvement / cure, successful treatment is still a key measure in disease control, since vaccines against this pathogen have not yet been developed. However, the arsenal of alternatives is mostly unsatisfactory and presents several limitations, such as: toxicity, severe adverse effects, difficulty in administration and long periods of treatment in a hospital environment, high cost and development of resistance by parasites. In this context, the current project proposal on repurposing drugs for the possible treatment of Visceral Leishmaniasis in Bihar is very relevant and it is of importance. To achieve our aim, we will perform Pharmacokinetics and Bio-distribution studies, followed by *In vitro* and *In vivo* efficacy of drugs. It is expected to develop a novel, safe and effective therapy against visceral leishmaniasis and shorten the therapy.

3. Background:

Among the broad spectrum of clinical manifestations caused by *Leishmania*, the most severe form is called visceral leishmaniasis, which is fatal if left untreated. Caused by the species *L. donovani*, *L. infantum* and *L. chagasi* (synonymy of *L. infantum*), this disease is characterized by systemic and chronic infection, mainly affecting organs such as spleen, liver and bone marrow. The incubation period may vary from days to years, with the onset of symptoms gradually (reviewed by Piscopo & Mallia Azzopardi, 2007, WHO, 2010). Most of the cases are asymptomatic or sub-symptomatic, although some factors can trigger the manifestation of the disease, such as: poor nutrition, co-infection with other pathogens, genetic factors of the host and suppression of the immune system (very common in HIV positive patients). As they are the result of a range of factors, the clinical manifestations are quite variable. However, the main symptoms and clinical signs are: intermittent fever, weight loss, paleness, anorexia, splenomegaly, hepatomegaly and, in some cases, lymphadenopathy. When untreated, VL can lead to: bleeding, severe anemia, susceptibility to secondary infections and death, which occurs within an average of two years.

Children under 10 years of age are the main affected in the endemic areas (Murray et al., 2005; Nail & Imam, 2013).

Amphotericin B, for its part, was initially introduced in regions of India to treat patients with VL refractory to antimonial compounds, and this drug became the first line of therapy in endemic regions, where antimonial resistance cases were reported (Jha et al., 1995; Thakur et al., 1993). Despite the high cure rate achieved with amphotericin B (98% in all regions of the globe), the treatment based on deoxycholate formulation consists of a prolonged course of parental administration ranging from 15 to 30 days. In addition, it has limitations such as nephrotoxicity associated with prolonged use of the drug, which results in the need for medical monitoring of the patient (reviewed by Singh et al., 2016).

In an attempt to improve the pharmacokinetic characteristics of the drug as well as avoid possible adverse effects caused by toxicity, alternative formulations have already been developed, such as liposome-encapsulated or lipid-associated amphotericin B, which preserve the activity of the compound and ensure the targeting of the compound molecule to specific cells of the organism (reviewed by Singh et al., 2016). Several studies have shown that these new formulations have the same efficacy (> 96%) when compared to the standard formulation, with the advantage that they require a shorter treatment period and have milder adverse effects (Sinha & Bhattacharya, 2014; Sundar et al. 2001). In a study conducted by Sundar & Chakravarty, 2010, in Bihar, India, for example, treatments with a single administration of liposomal amphotericin B achieved a cure rate of 96% with small adverse effects and low relapse rates (Sundar & Chakravarty, 2010). Recently, the same result was observed in Bangladesh, where a 97% efficacy was achieved by single administration of liposomal amphotericin B at 10mg / kg (Mondal et al., 2014). Nevertheless, these therapeutic alternatives still present high costs and require refrigerated structures for the maintenance of the formulations, which restricts / impedes their implementation in most endemic areas.

As for the mechanism of action of amphotericin B, the leishmanicidal activity of the drug has been attributed to the interaction of the molecule with components of the plasma membrane of the parasite, but specifically with ergosterol, which would result in the formation of pores in the membrane and, consequently, permeability and cellular lysis (Kamiński, 2014; Saha, Mukherjee, & Bhaduri, 1986; Singh, Kumar, & Singh, 2012).

Although, some treatment alternatives for leishmaniasis are available, they are still having several challenges and are far from reaching the patients. In this context, the absence of an effective, safe, low cost and feasible treatment for endemic regions (mainly, for easy administration) has necessitated the urgency to develop new therapeutics and/or improving the existing therapeutic options.

4. Literature review (up to 1000 words):

Other variations of VL may occur in certain regions of the globe, such as post-Kala azar dermal leishmaniasis (PKDL) and viscerotropic leishmaniasis. The first one, due to *L. donovani* infections, occurs in a small proportion of individuals in Africa and India, after resolution of the VL condition. It is characterized by the appearance of macular, maculo-papular or nodular skin lesions that take the entire length of the patient's body (Islam et al., 2013; Ramesh et al., 2015). The second, is an even rarer form, caused by *L. amazonensis* and *L. tropica*, which presents as

non-specific clinical manifestations, including symptoms and clinical signs such as fever, nausea, hepatosplenomegaly and abdominal pain (Weiss et al., 2009).

The pentavalent antimonial compounds were introduced in the 1940s and have been used as the first choice of therapy for VL worldwide, with the exception of India, where they had to be replaced as a result of the emergence of resistance, and in Guyana (1998).

Miltefosine was registered as the first oral treatment for leishmaniasis and, therefore, presented a major advance in chemotherapy for the disease. Firstly, used in the treatment of breast cancer and other solid cancers, the first scientific evidence of anti-Leishmania activity occurred in the 1980s and 1990s (Croft et al., 1987; Croft, Snowden, & Yardley, 1996). As it was a drug already approved for human use, it was possible to accelerate the process of drug development and the first clinical tests for treatment of leishmaniasis were carried out in the late 90's (Jha et al., 1999; Sundar et al., 1998). Several promising results were obtained in phases II and III of the clinical trials, showing that oral administration of miltefosine in a 28-day course of treatment led to a cure rate of 94-97% in children and adults (Bhattacharya et al. (1998), and Sundar et al. This has resulted in its approval for in India, in 2002, in Germany, in 2004, in Colombia in 2005 and in Bangladesh in 2006. In addition, it was licensed in Europe in 2005 for the treatment of patients coinfecting with HIV (Jha et al., 1999; Sundar et al., 1998).

5. Novelty/Innovation (up to 250 words):

The most important challenge for management of PKDL is the treatment of VL. Safe and effective drugs are urgently needed for the remedy of PKDL instances in particular inside the Indian subcontinent. Miltefosine monotherapy was examined for the treatment of PKDL. However, barriers of miltefosine are expensive, hepatic toxicity and nephrotoxicity. Another worrying factor is the fact that Miltefosine has a long half-life in the body, which would favor the development of resistance by the parasites. It is mainly caused by the *L. infantum* species, thus having a greater impact on the visceral manifestation of the disease. The application of nanotechnology to drug delivery is widely expected to create novel therapeutics capable of changing the landscape for pharmaceutical and biotechnology industries. Clinical proof of concept for polymer conjugates has already been achieved over the last three decades. Particulate and polymeric drug carriers have the capability to deliver from 2- to 10-times more drugs to the site of disease compared with the administered drug in its free form, and it is through the altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of the encapsulated/conjugated they tend to accumulate at sites of disease. These properties include a diameter centered on 100 nm, a high drug-to-polymer ratio, excellent retention of the encapsulated drug, and a long (> 6 h) circulation lifetime. These properties permit the carriers to protect their contents during circulation, prevent contact with healthy tissues, and accumulate at sites of disease.

6. Study Objectives:

- 1. To characterize the miltefosine unsusceptible field isolates of *L. donovani*.**
- 2. *In vitro* studies with the aim of developing mono/ combination therapy by re-purposing the drugs of Buparvaquone, Chloroquine, Disulfiram, Artemisinin, MMV Compounds and comparison with Miltefosine.**
- 3. To study the immunomodulation of the drugs and to investigate the immunological features to prevent the PKDL.**
- 4. *In vivo* efficacy/synergy studies of Buparvaquone, Chloroquine, Disulfiram, Artemisinin compounds, MMV compounds and Miltefosine in the murine and hamster infection model.**
- 5. To prepare and characterize the Chitosan nanoparticles and encapsulation of Buparvaquone, Chloroquine, Disulfiram, Artemisinin, Arterolane, MMV Compounds and Miltefosine into Chitosan nanoparticles for better *in vivo* efficacy.**
- 6. *In vivo* studies for the nanoparticle encapsulated drugs/ compounds.**
- 7. *In vivo* pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) correlation studies of Buparvaquone, Chloroquine, Disulfiram, MMV Cpds and Miltefosine for the development of novel drug for the treatment of VL.**
- 8. *In vitro*/ cyto/ genotoxicity studies for the mono/ combination of drugs.**

7. Methodology:

- ❖ **Work Package (WP) 1: *In vitro* efficacy of drugs:** *In vitro* drug sensitivity will be performed by incubating 2×10^6 parasites in RPMI-1640 medium (supplemented with 10% FBS) with indicated different concentrations of drugs at 1-day intervals for 3 consecutive days. Parasites will not be treated with drugs in the control experimental set. The viability of the parasites will be evaluated using MTT assay, where the conversion of MTT to formazan by mitochondrial enzymes served as an indicator of cell viability. The amount of formazan produced will be directly proportional to the number of metabolically active cells. The 50% inhibitory concentration (IC₅₀) will be determined after analyzing with MS Excel™ and Prism™.
- ❖ **Work Package (WP) 2: To study the immunomodulation of the drugs:**

Measurement of nitric oxide: Nitric oxide (NO) production will be assessed in the supernatants of infected macrophages. 100 μ L of culture supernatant will be placed in 96-well plates added with 100 μ L of Griess Reagent (SIGMA) and incubated for 30 min protected from light at room temperature. Nitrite concentration will be measured using the standard curve (Ribeiro, 2014).

ELISA analysis for different cytokine (IFN- γ , IL-10& TNF- α): The total level of cytokines (IFN- γ , IL-10& TNF- α) will be measured by BD OptiEIA (BD Bioscience SD, USA) ELISA kits using the culture supernatants of antigen stimulated culture and post setup of culture according to instructions provided by the manufacturer. The colour intensity will be measured at 450nm by Microplate Reader (Bio-Rad). Cell culture supernatants will be analyzed for cytokines by ELISA techniques according to the manufacturer's instruction. The detection limits will be 5.6pg/ml for IFN- γ (EMD Milipore, Billerica, MA), 2pg/ml for IL-10(EMD Milipore) and 3.5pg/ml for TNF- α (EMD Milipore). All samples will be simultaneously run in triplicate cells. Cytokine absorbance will be read at a wavelength of 450nm in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) reader (Bio-Rad). Splenocyte cultures from normal and treated groups of Hamsters will be stimulated with ConA (2.5 μ g/ml). For cytokine analysis, culture supernatants will be collected after 72 h and concentrations of IFN- γ , IL-10& TNF- α will be estimated by ELISA according to the manufacturer's instructions.

- ❖ **Work Package (WP) 3: *In vivo* efficacy of drugs:** Golden Hamster will be infected with 1.5×10^7 *Leishmania donovani* intraperitoneally. After 4 weeks, nitro-heterocyclic derivatives will be treated for two weeks at the mean concentration established by the *in vitro* study. The oral route will be used for ingestion of the compounds. After two weeks of termination of treatment, the animals will be euthanized in accordance with the precepts of ethics of animal surveys. The spleen and liver will be removed aseptically to measure the parasite load in these organs by the Stauber method and also by real-time PCR. Blood samples will be collected by tail vein puncturing, during treatment, for pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the compounds.

- ❖ **Work Package (WP) 4: Preparation of Chitosan and Physical Characterization:**
The chitosan nanoparticles will be prepared by conventional ionic gelation method (Verma et al., 2011). In brief, 0.5% chitosan (minimum 85% deacetylated) will be dissolved in milli Q water containing 1% acetic acid (m/v) to a concentration of 5mg/ml as stock solution. 1% aqueous solution of sodium salt of tri polyphosphate (TPP) will also be prepared in milli Q water. The desired ratio of Chitosan:TPP will be 1:2. The pH of both the solutions will be maintained at pH 5.5. The TPP titrated chitosan solution will be further stirred for 24 hours at room temperature. The solution will be centrifuged at 12000 rpm for 15 minutes, the resulting pellet will be collected and resuspended in 0.5 % acetic acid. The pH of the final solution will be maintained at 6.5. The total volume of the prepared nanoparticles per batch should be 50ml. The nanoparticles from 4-5 batches will be pooled and lyophilized and stored for all further experiments. In addition, the stability of nanoparticles formulation will be evaluated (Pandey et al., 2020).

Dynamic Laser Light Scattering (DLS): The size of nanoparticles will be performed by Zetasizer Nano ZS (Malvern, UK) based on DLS. Briefly, nanoparticles will be suspended

in distilled water at a concentration of 0.05% in 1% acetic acid and vortexed for 5 seconds. Size measurements will be performed at 25°C at a 173° scattering angle and the mean hydrodynamic diameters will be determined by cumulative analysis (Bohren, C. F., et al., 1983).

Transmission Electron Microscopy (TEM): The morphological characteristics of the nanoparticles will be examined using high resolution TEM in a Philips EM300 instrument, at an accelerating voltage of 80kV using different magnification. A drop of the sample will be mounted on a carboncoated copper grid (mesh size 300). The grid will be air dried, kept in a desiccator at room temperature before loading on the microscope. Image contrast will be provided by exposing the sample to 2% uranyl acetate or 2% phosphotungstic acid solution. Heavy metals are commonly used for negative staining as they produce high electron density which gives good image contrast.

UV-Vis Spectrophotometer: The UV-Vis spectra of chitosan nanoparticles and chitosan polymer will be taken in a quartz cuvette and will be read in the range of 200-600nm in 1nm increments wavelength by the spectrophotometer having a monochromator/xenon flash system with a silicon diode detector for absorbance and a tungsten halogen lamp with blocking interference filters (Synergy HT Bio-Tek Instruments Inc, USA) using KC4 v3.4 software.

- ❖ **Work Package (WP) 5: Pharmacokinetics Studies:** Studies on mice will be conducted as per previously published standardized procedures in accordance with the Institutional animal ethical committee approved protocols. After requisite time period the mice will be sacrificed and dissected to obtain various tissues to compare the activity of drugs encapsulated nanoparticulate delivery system.

Measurement of AUC, C_{max}, T_{1/2}, and other PK parameters of drugs blood samples of the mice will be done using the standard protocols. In addition to the drug per se, the new combination of drugs after the repurposing studies will be carried out using the same protocol. The pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamic (PD) modelling for drugs will be characterized by area under the concentration-time curve above the MIC (AUC/MIC) with a target 24-h AUC/MIC respectively (Duhani et al, 2010; Sandri et al, 2013; Lepak et al, 2017). The time-dependent pharmacodynamic parameter will be used for meropenem with %fT>MIC of ≥40%. The fT>MIC (%) will be calculated using the following equation (Kuti et al, 2005).

- ❖ **Work Package (WP) 6: Preclinical toxicity studies:** THP1 cells (human monocytes) will be maintained in RPMI medium without phenol red supplemented with 20% FBS at 36 °C in 5% CO₂. Macrophages differentiation will be induced by PMA (final PMA concentration 25 ng/mL) (Sigma Chemical, USA) for 48 h at 36 °C in 5% CO₂. Differentiated cells will be incubated in RPMI with 20% FBS for 48 h at 36 °C in 5% CO₂, in 24 wells flat bottom microplates (Jain et al., 2012). Briefly, cytotoxicity of chitosan nanoparticles, encapsulated chitosan nanoparticles will be evaluated by MTT (3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) assay. Mouse Splenocytes and THP-1, macrophage cell line will be plated at a density of 10,000 cells/ml in RPMI-1640 (Gibco BRL) + 10% FCS + 20mM HEPES (Sigma) + penicillin and streptomycin in 96 well plates. A standard MTT assay for 24 and 48 hours in *in vitro* will be performed.

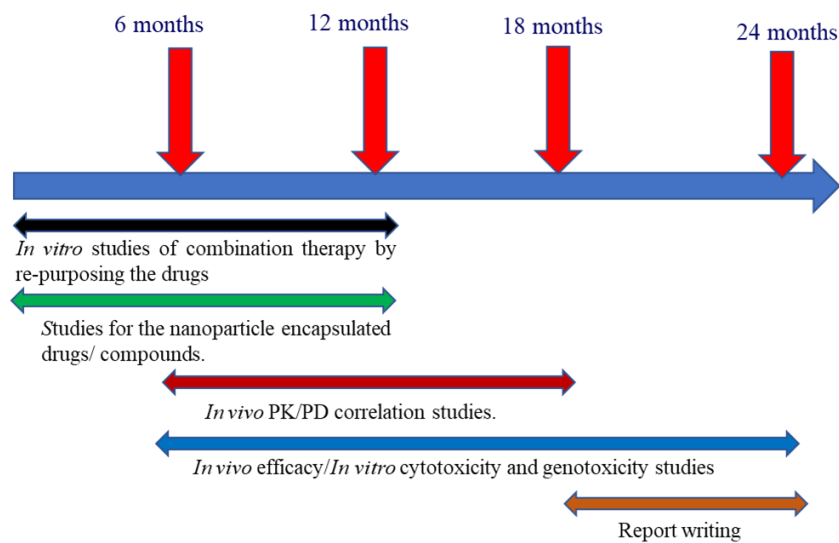
After the requisite time period, 20 µl of MTT dye solution (5mg/ml in PBS pH 7.4) will be added to each well. Formazan crystals will be visualized clearly after 4 hours of incubation with the exponentially growing cell population at 37°C and 5% carbon dioxide. The formazan crystals formed by the cellular reduction of MTT will be dissolved in 150µl of DMSO. After mixing with a mechanical plate mixer, the optical density of lysates was read on an ELISA-reader using a 540nm filter.

- **AMES Test:** AMES test is a biological assay used to assess the mutagenic potential of new chemical compounds or the combination of drugs using the *Salmonella typhimurium* histidine (HIS) reversion system. The AMES test will be performed as per the standard protocols.

8. Expected Outcomes:

- 1). The proposed project is focusing on re-purposing of drugs, and nanoparticle approaches for the improvement of the therapy against visceral Leishmaniasis.
- 2). In addition to the improvement of the existing therapy, it is expected to develop a novel, safe and effective therapy against both cutaneous and visceral leishmaniasis and shorten the therapy to prevent PKDL.
- 3). The nanoparticle approach is expected to deliver a safe and efficient drug delivery system to treat the leishmaniasis.
- 4). The combination of drugs and nanoparticle encapsulation is expected not only shorten the treatment, but also expected to reduce the emergence of drug resistance.
- 5). Proposing a possible strategy to combat Miltefosine Resistance in PKDL.
- 6). Development of optimal VL treatment for the possible prevention of PKDL.
- 7). Immunomodulation studies will give a new approach to prevent PKDL.

Timelines:



9. Limitations of this study:

The study will mainly focus on the *in vitro* and *in vivo* evaluation of the efficacy of the proposed drugs. With the limited budget, it is not possible to carry out any clinical trials in patients with the outcome of the results especially with the new combination of drugs.

10. Future plans based on expected outcomes if any:

The new combinations of drugs with synergistic effect will be used for the treatment of VL and will be recommended to the ICMR & Ministry of Health for necessary action.

Institutional Support:

SRM University, Delhi-NCR, Sonapat:

Biosafety cabinets; BSL2 pressure system (by Blue Star); Specially designed drug discovery labs; PCR machines; RT-PCR machines; Gel doc system (Bio-rad); DNA gel electrophoresis systems (Bio-rad); Protein SDS PAGE system (Bio-rad); Western blotting system (Bio-rad); Microscope with photography system; Cold Centrifuges & other centrifuges; BOD incubator; CO₂ Incubator; ELISA Reader/ Plate Reader; Autoclaves; Dryers & Mixers & hot plates; Water bath; Balances; All other necessary basic facilities for Microbiology & Biotechnology laboratories; Computers and internet and supporting office; IEEE Xplore; Digital Library, IET Digital Library, IESTC. INDIA STAT, World E-lib, DELNET, SAA, NDL, J-STOR; Supporting staff; Uninterrupted Power supply for 24 hours; Meeting rooms/ facility for workshop; Any other facility is needed will be provided by the University.

11. Budget: Total (SRM University Delhi-NCR, and RMRI Patna):

Head	Year 1	Year 2	Total
A. Non-Recurring			
Equipment (CO ₂ Incubator)	5,00,000.00	-	5,00,000.00
Total (A)	5,00,000.00	-	5,00,000.00
B. Recurring			
1. Consumables	18,00,000.00	17,00,000.00	35,00,000.00
2. Manpower 2 JRF	7,44,000.00	7,44,000.00	14,88,000.00
3. Travel (both domestic and international for project purpose)	6,00,000.00	7,00,000.00	13,00,000.00
4. Contingency	10,00,000.00	7,00,000.00	17,00,000.00
5. Overhead (5%)			4,24,400.00
Total (B)			84,88,000.00
Total (A+B)			89,12,400.00

Professor V. Samuel Raj, PhD

Director

Centre for Drug Design Discovery & Development (C4D)

Dean Academic Affairs

SRM University, Delhi NCR

Sonepat – 131 029

Haryana, India

Mobile: 91-7082000112

Email: directorcd4@srmuniversity.ac.in

Education:

(1993)

Ph.D. (Microbiology)

Banaras Hindu University

Institute of Medical Sciences

Varanasi, India.

Thesis: “*Serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis*”

(1989)

M.Sc. (Zoology)

Banaras Hindu University,

Varanasi, India.

(1987)

B.Sc. (Zoology)

Madurai Kamaraj University,

Madurai, India.

Research Experience:

(Nov. 1, 2014 – Till date):

Director

Centre for Drug Design Discovery & Development (C4D)

Professor of Microbiology & Biotechnology

Dean Academic Affairs

SRM University, Delhi-NCR

Sonepat – 131 029, Haryana

Head of the Academic Affairs of the University and leading a team of highly qualified faculty and researchers in the University; also responsible for the C4D facility; guiding eight PhD students; teaching regularly according to the norms of the university and as needed in addition to that. My experience in the Pharmaceutical industry is applied in all sectors of the university's work (as requested and appropriate); also coordinating all of C4D's impressive International Collaborations on drug discovery.

(July 2010 – October 2014): Sr. Group Leader

Department of Infectious Diseases

Daiichi-Sankyo India Pharma Pvt Ltd

Gurgaon 122 015, India

Led a major drug discovery project as well as a group of well qualified scientists in the field of infectious diseases. The responsibility of leading a major drug discovery program includes everything from the discovery of the small molecules to preclinical studies. In addition, Radiation Safety Officer (RSO) approved by AERB at the company.

(2004 Nov. – June 2010): Group Leader
Department of Microbiology
New Drug Discovery Research
Ranbaxy Research Laboratories
Gurgaon- 122 015, India

Led a research group in the Department of Microbiology in Ranbaxy Research Laboratories. Our group worked on the screening and mode of action of antimicrobial agents. One of our major responsibilities was to identify novel antibacterial targets, clone the genes, purify the proteins, and develop a high throughput assay in order to screen the **new chemical entities**. We also provided the complete package for *in vitro* screening of **anti-microbial agents**.

(2002-2004) **Visiting Scientist (Faculty)**
Department of Microbiology
School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA19104, USA

“Functional characterization of Ribosome Recycling Factor (RRF) in Bacteria &interplay between Elongation Factor-G (EF-G) and Ribosome Recycling Factor for the fourth step of Protein Synthesis”.

(2001-2002) Post Doctoral Fellow
Jefferson Medical College
Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA19107, USA

“*Thermus thermophilus* Ribosome Recycling Factor (RRF) - cloning, expression, protein purification and characterization”

(1999-2001) Post Doctoral Fellow
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chiba University
Chiba, Japan

“Mechanism of cell death by polyamine accumulation in *E.coli* and Molecular characterization of spermidine resistant mutant cells and characterization of genes (gene knock out) for the survival of bacteria”

(1998-1999) Post Doctoral Fellow
Institute of Biomedical Sciences
Academia Sinica
Taipei, Taiwan, ROC

“HIV-1 envelope (Env) mutants with the aim of developing a mutant based genetic anti-HIV strategy targeting the gp41cytoplasmic domain and worked on gene therapy.

(1996-1998) Research Associate
School of Life Sciences
Jawaharlal Nehru University
New Delhi, **India**

“Mainly worked on Vaccine development (Indo-US Vaccine Action Program) and serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis by using recombinant antigens (ORFF and ORFG). Studied the cell mediated immunity by using the open reading frames of Leishmania LD1 locus”.

(1994-1995) Research Scholar
Department of Microbiology
Institute of Medical Sciences
Banaras Hindu University
Varanasi, **India**

“Worked on serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis and other methods to identify the parasite *Leishmania donovani*. Screened the blood bank samples and high risk population serum samples for HIV. Expertised in various bacteriological and parasitological techniques”

(1990-1993) Ph.D. Scholar
Department of Microbiology
Institute of Medical Sciences
Banaras Hindu University
Varanasi, **India**

“Worked chiefly on Serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis and expertised various immunological techniques”. I screened the blood bank samples and high risk population serum samples for HIV.

Ongoing Research Project as Principal Investigator:

1. **Genomics driven Dissection of Susceptibility and Drug Resistance to Pulmonary tuberculosis with a Geographical focus on NER. Funding Department:** Department of Bio Technology **Total Project Cost (In Rs.):** 82,128,980.00 **Role:** As one of the Principal Investigators (This is a consortium project)
2. **Management of multidrug resistant (MDR) pathogens causing Urinary Tract Infection (UTI)**
Funding Department: Indian Council of Medical Research (ICMR);
Total Project Cost (In Rs.): 4,960,000.00 (2020-2023)

Awards/ Special Recognitions:

1. Mentor and peer reviewer for UK-India programs on Antimicrobial Resistance (2017)
2. Reviewer of India – Norway programs on AMR (2017)
3. Fellow of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH) (2017)
4. Karmaveer Chakra Award (2012)
5. REX Global Fellow (2012)
6. Best Alumni of Microbiology, IMS, BHU (2010)
7. STARS Fellow (Next Generation Leader), Switzerland (2009)
8. Tokyo Biochemical Research Foundation (TBRF) Award, Japan (1999)

Fellowships Received:

- | | |
|-------------|--|
| (2001-2004) | Chiba University Fellowship, Japan |
| (1999-2001) | Tokyo Biochemical Research Foundation Award, Tokyo, Japan |
| (1998-1999) | Academia Sinica Fellowship, Academia Sinica, Taipei, Taiwan |
| (1996-1998) | University Grants Commission Research Associateship, India |

Special Activities/Honour:

- (1). Invited to deliver a talk on “An update on anti-TB drug discovery program against multi-drug resistant Tuberculosis” **Weizmann Institute of Science**, Rehovot 76100, **Israel** (21 July 2019). The talk was chaired by Nobel Laureate, Prof. Ada Yonath.
- (2). **Organizing Secretary** of 2nd International Conference on “**Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities**” on 17-19 March 2019 at IIT Delhi Campus, Sonapat, Haryana
- (3). Invited as Mentor for the Indo-UK Sandpit meeting on AMR by DBT, Government of India (November 6 – 10, 2017 New Delhi)
- (4). Invited as peer reviewer (for 3 years starting from February 2018) to review the UK-India projects on Antimicrobial resistance (AMR)
- (5). Invited as peer reviewer for the **Indo-Norway** projects on Antimicrobial Resistance (AMR) (2017).
- (6). Invited by the CEO of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH) as one of the subject expert and had a special **meeting with the British High Commissioner** at his residence in New Delhi on 5th October 2017
- (7). Invited by British Deputy High Commission to give a talk and delivered the talk at the **British Deputy High Commission, Chennai at the Workshop on “£10 million Longitude Prize Discovery Awards (in association with Nesta UK) to tackle anti-microbial resistance”** Chennai (27 July 2016)
- (8). **Organizing Secretary** of International Conference on “**Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities**” on 2-3 March 2015 at India Habitat Centre, New Delhi

(9). Invited to give a special presentation on the annual meeting of iCONGO/REX 2012, New Delhi (November 25 – 27, 2012). The **Karmaveer Chakra award** was bestowed as well as received **REX Global Fellowship for 2012**.

(10). International organizing committee member as well as the invited speaker in the **1st Drug Discovery Workshop in Neglected and Orphan Diseases, University of Siena, Siena, Italy**(May 29th- June 1st, 2010).

(11). Selected as prominent alumni and invited to give a special lecture at the **Golden Jubilee Celebration of the Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi** (March 20th-21st, 2010)

(12). Invited to attend in the “Next Generation Leaders Meet” organized by Stein am Rhein (STARS '09) Executive Committee, **Switzerland** (October 3rd – 6th, 2009).

Professional Membership & Academic Board:

(1). Advisor and Expert for Department of Biotechnology Research Committee, Netaji Subash Institute of Technology (Govt. of Delhi), New Delhi

(2). Member of **American Society for Microbiology (ASM), USA**

(3). Member of Indian Society of Gastroenterology

(4). Member of Indian Society of Science and Technology

(5). Member of Indian Science Congress Association

(6). Member of International Society for Infectious Diseases, USA

(7). Fellow of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (**RSTMH**), UK

(8). Board of Management, SRM University, Delhi-NCR, Sonapat

Supervision of PhD/MTech/MSc thesis:

Supervisor for 6 PhD students & 4 completed

Supervised more than 20 MTech/MSc students for their industrial training research program (including DBT sponsored industrial projects) and guided their thesis work.

Meetings as Invited Speaker:

Topic: “An update on anti-TB drug discovery program against multi-drug resistant Tuberculosis” **Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel** (21 July 2019).
The talk was chaired by Nobel Laureate, Prof. Ada Yonath.

Topic: "TB drug discovery against multi-drug resistant Tuberculosis" **Chiba University, Chiba, Japan** (14 April 2018)

Topic: “Anti-TB drug discovery program against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Hit identification to Preclinical studies” IMTech, Chandigarh (February 5, 2018)

Topic: “Tackling Antimicrobial Resistance: Partnership on Drug Discovery”. **UK-India Workshop on Tackling the Emergence of Antimicrobial Resistance: Increasing Awareness and Facilitating Research Networks**, Chandigarh (7-10, November 2016)

Topic: “Antimicrobial Resistance and intervention through New Drug Discovery & Development”. **British Deputy High Commission, Chennai in association with Nesta UK Workshop on “£10 million Longitude Prize Discovery Awards to tackle anti-microbial resistance”** Chennai (27 July 2016)

Topic: "An update on anti-TB drug discovery program against multi-drug resistant Tuberculosis" **Chiba University, Chiba, Japan** (29 June 2016)

Topic: “An update on anti-TB drug discovery”. **World TB Day Symposium on “Challenges in Tuberculosis Diagnosis and Treatment” Organized by All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India** (30th March 2016)

Topic: “Innovation in New Drug Discovery to tackle Antimicrobial Resistance”. **UK-India workshop on “New Diagnostics and Therapeutics to tackle antimicrobial resistance” New Delhi** (12-13, October 2015)

Chairing a session in the International Conference on “**Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities**” on 2-3 March 2015 at India Habitat Centre, New Delhi

Topic: Antimicrobial Resistance: Tackling the problem from Pharmaceutical industry perspective. **UK – India Workshop on “Anti-microbial resistance (AMR), Open Innovation (OI) and Drug Discovery” Bangalore** (11 – 12, September, 2014)

Topic: “Challenges in Antibacterial Drug Discovery and Novel Approaches to Drug Discovery”. **College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago (UIC), Chicago, USA** (March 24, 2014)

Topic: “Ribosome Recycling Factor (RRF) as an attractive antibacterial target with special reference to the intracellular pathogen *Mycobacterium tuberculosis*”. **1st iDDi workshop in Neglected and Orphan Diseases, Siena, Italy** (May 29 – June 1, 2010)

Topic: “Fourth Step of Protein Synthesis –Revolution in the Prokaryotic Translation& Implications in the Antibacterial Drug Discovery”. **Golden Jubilee Celebration of Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi** (March 20, 2010)

Topic: “Molecular diagnosis of intracellular pathogens with special reference to *Mycobacterium tuberculosis*”. **Centre for Biomedical Engineering, Indian Institute of Technology, Delhi, India** (February 12, 2009)

Topic: “mRNA sequence surrounding the termination codon influences the RRF effect on the ribosomal behavior at the termination codon”. **Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA** (September 17, 2008)

Topic: “Mode of Action of Ranbezolid against *Staphylococci* and Structural Modeling Studies for its Interaction with Ribosome”. **Department of Infectious Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK** (September 8, 2008)

Topic: “Emergence of drug resistance in *Neisseria meningitides*”. **Department of Microbiology, Medical School, YangZhou University, Yang Zhou, China** (March 16, 2007)

Topic: “Fourth Step of Protein Synthesis in Prokaryotes”. **School of Veterinary Medicine, YangZhou University, Yang Zhou, China** (March 15, 2007)

Topic: “Decoding of mRNA to protein by ribosome: the sequential steps of dissociation of ribosomal subunits, release of tRNA and mRNA from the post-termination complex”. **Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Japan** (March 12, 2007)

Topic: “Ribosome Recycling & Functional Characterization of Ribosome Recycling Factor”. **International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, New Delhi, India** (October 19, 2004)

Topic: “Fourth step of protein synthesis; Serodiagnosis and vaccine development for visceral leishmaniasis; Gene therapy”(Invited speaker for one day seminar; September 17, 2004) **The American College, Madurai, India**

Topic: “tRNA synthetase as a potential antibacterial target”. **Ranbaxy Research Laboratories, Gurgaon, India** (September 5, 2004)

Topic: “Functional mimic of tRNA by Ribosome Recycling Factor – translocation”. Prokaryotic Seminar Series. Seminar was sponsored by **Department of Microbiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA** (October 19, 2003)

Topic: “Properties of a revertant of *Escherichia coli* viable in the presence of spermidine accumulation: increase in L-glycerol 3-phosphate”. **Tokyo Biochemical Research Foundation’s 40th Anniversary Meeting, Tokyo, Japan** (December, 2000)

Academic visits to other countries: USA, UK, Japan, Israel, Switzerland, Italy, Netherlands, China, Taiwan, Singapore, Hong Kong, Thailand, Dubai, Mauritius, etc.

International Research Collaboration on drug discovery:

1. *Prof. William Bishai, **Johns Hopkins University, USA** (ongoing)
2. *Prof. Alan Kozikowski, **University of Illinois at Chicago, USA** (ongoing)
3. Dr. Laurent Kremer, IRIM, CNRS, **France** (ongoing)
4. **Prof. Sir Tom Blundell, University of Cambridge, UK** (initiated)
5. **Prof. Ada Yonath (Nobel Laureate), Weizmann Institute, Israel** (initiated)
6. Prof. Simon Croft, **LSHTM, London, UK** (ongoing)
7. Medicines for Malaria Venture, **Switzerland** (ongoing)

*The international collaboration with Prof. William Bishai (Johns Hopkins) and Prof. Alan Kozikowski of UIC in drug discovery against TB has reached the pre-clinical stage of drug discovery. We have identified a candidate molecule against TB for further development.

International Patents:

Benzothiazole and aza-analogues thereof use as antibacterial agents: International Application Number: PCT/IB2009/052753; Publication Number: **WO2009/156966**

Pyrrole carboxylic acid derivatives as antibacterial agents: International Application Number: PCT/IB2009/053331; Publication Number: **WO2010/013222**

List of Publications (*Corresponding author): Selected publications

Chaira, T., Barman, T.K, **Raj, V. S***. (2020) In Vitro ADME, Preclinical Pharmacokinetics and Prediction of Human Pharmacokinetics of RBx14255, a Novel Ketolide with Pharmacodynamics Against Multidrug-Resistant Bacterial Pathogens. J Pharm Pharm Sci. 23:206-219. doi: 10.18433/jpps30942.

Miglani M, Rain M, Pasha Q, **Raj VS**, Thinlas T, Mohammad G, Gupta A, Pandey RP, Vibhuti A. (2020). Shorter telomere length, higher telomerase activity in association with Tankyrase gene Polymorphism contribute to High-altitude pulmonary edema. Hum Mol Genet. 2020 Sep 11:ddaa205. doi: 10.1093/hmg/ddaa205

Pandey RP, Kumar S, Ahmad S, Vibhuti A, **Raj VS**, Verma AK, Sharma P, Leal E. (2020). Use Chou's 5-steps rule to evaluate protective efficacy induced by antigenic proteins of Mycobacterium tuberculosis encapsulated in chitosan nanoparticles. Life Sci. 2020 Sep 1;256:117961. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117961.

Rosa UA, Ribeiro GO, Villanova F, Luchs A, Milagres FAP, Komninakis SV, Tahmasebi R, Lobato MCABS, Brustulin R, Chagas RTD, Abrão MFNDS, Soares CVDA, Tinker RJ, Pandey RP, **Raj VS**, Sabino EC, Deng X, Delwart E, Costa ACD, Leal É. (2019). First identification of mammalian orthoreovirus type 3 by gut virome analysis in diarrheic child in Brazil. Sci Rep. 2019 Dec 9;9(1):18599. doi: 10.1038/s41598-019-55216-5.

Barman, T.K., Kumar, M., Chaira, M., Ramkumar, G., Singhal, S., Rao, M., Mathur, T., Bhateja, P., Pandya, M., Ramadass, V., Chakrabarti, A., Das, B., Upadhyay, D.J., and **Raj, V. S.*** (2019). Potential of the fluoroketolide RBx 14255 against Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis and Haemophilus influenza in an experimental murine meningitis model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 74(7):1962-1970

Lun, S., Tasneen, R., Chaira, T., Stec, J., Onajole, O.K., Yang, T.J., Cooper, C.B., Mdluli, K., Converse, P., Nuermberger, E., **Raj, V.S.**, Kozikowski, A., Bishai, W.R. (2019). Advancing the therapeutic potential of indoleamides for tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Volume 63 Issue 7 e00343-19) doi:10.1128/AAC.00343-19

Barman, T.K., Kumar, M., Chaira, T., Dalela, M., Gupta, D., Jha, P.K., Yadav, A.S., Upadhyay, D.J., **Raj, V.S.***, and Singh, H. (2018). Improved efficacy of novel bi-aryl oxazolidinone RBx 11760 loaded polylactic acid-polyethylene glycol nanoparticles in mouse hematogenous bronchopneumonia and rat groin abscess caused by *Staphylococcus aureus*. Nanomedicine 14(4):1213-1225

Tyagi, R., Kumar, D., **Raj, V.S.** (2018). In silico identification of potential inhibitors against Mycobacterial proteasome. International Conference on Bioinformatics and Systems Biology (BSB). Pages 193-197

Kozikowski, A.P., Onajole, O.K., Stec, J., Dupont, C., Viljoen, A., Richard, M., Chaira, T., Lun, S., Bishai, W.R., **Raj, V.S.**, Ordway, D., and Kremer, L. (2017). Targeting Mycolic Acid Transport by Indole-2-carboxamides for the Treatment of Mycobacterium abscessus Infections. J. Med. Chem. 60(13):5876-5888

Khera, M.K., Mathur, T., Barman, T.K., Ramkumar, G, Kumar, M., Dilip J. Upadhyay, D.J., Jain, T., Prakash, O., Cliffe, I.A., Dube, S. and **Raj, V.S.** (2017). Antibacterial Activity of a Novel 1,2,4-Triazolo [4,3-A] Pyrimidine Oxazolidinone against Broad Spectrum of Gram Positive Pathogens and Molecular Modeling Studies for its Interaction with Ribosome. JSM Microbiology 5(1): 1034

Barman, T.K., Kumar, M., Mathur, T., Chaira, T., Ramkumar, G., Kalia, V., Rao, M., Pandya, M., Yadav, A.S., Das, B., Upadhyay, D.J., Hamidullah, Konwar, R., **Raj, V.S.*** and Singh, H. (2016). *In vitro* and *in vivo* activities of a bi-aryl oxazolidinone RBx 11760 against Gram positive bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 60 (12): 7134 – 7145

Paul A, Vibhuti A, **Raj, V.S.** (2016). Molecular docking NS4B of DENV 1-4 with known bioactive phyto-chemicals. Bioinformation. 15;12(3):140-148

Tiwari, K., **Raj, V.S.**, Upadhyay, D.J., and Gupta, R.K. (2015). *In vitro* activity of bioactive extracts from rare actinomycetes against multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. Journal of Applied Microbiology 118 (6): 1306-14

Raj, V.S.*, Barman, T.K., Kalia, V., Purnapatre, K., Dube, S., Ramkumar, G., Bhateja, P., Mathur, T., Chaira, T., Upadhyay, D.J., Surase, Y.B., Venkataramanan, R., Chakrabarti, A., Das, B., and Bhatnagar, P.K. (2014). A novel ketolide RBx14255 with activity against multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 58 (8):4283-4289

Shrestha, B., Singh, W., **Raj, V.S.**, Pokhrel, B.M., and Mohapatra, T.M. (2014). High Prevalence of Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) Genes in Nosocomial-acquired *Staphylococcus aureus* Isolated from Tertiary Care Hospitals in Nepal. BioMed Research International. Volume 2014, Article ID 790350, 7 pages

Mathur, T., Kalia, V., Barman, T.K., Singhal, S., Khan, S., Upadhyay, D.J., Rattan, A. and **Raj, V.S.*** (2013). Anti-anaerobic potential of ranbezolid: insight into its mechanism

of action against *Bacteroides fragilis*. International Journal of Antimicrobial Agents 41: 36-40

Kumar, M., Mathur, T., Barman, T.K., Ramkumar, G., Bhati, A., Shukla, G., Kalia, V., Pandya, M., **Raj, V.S.**, Upadhyay, D.J., Vaishnavi, C., Chakrabarti, A., Das, B., Bhatnagar, P.K. (2012). *In vitro* and *in vivo* Activity of a Novel Ketolide RBx 14255 against *Clostridium difficile*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 56 (11): 5986 - 9

Mathur, T., Kumar, M., Barman, T.K., Kumar, R., Kalia, V., Singhal, S., **Raj, V.S.**, Upadhyay, D.J., Das, B., and Bhatnagar, P.K. (2011). Activity of RBx 11760, Novel Biaryl Oxazolidinone against *Clostridium difficile*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 66: 1087 – 95

Khanna, A., **Raj, V.S.**, Tarai, B., Sood, R., Pareek, P.K., Upadhyay, D.J., Sharma, P., Rattan, A., Saini, K.S., and Singh, H. (2010). Emergence and molecular characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from the Delhi Region in India. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54(11):4789-93

Kalia, V., Miglani, R., Purnapatre, K., Mathur, T., Singhal, S., Khan, S., Voleti, S.R., Upadhyay, D.J., Saini, K.S., Rattan, A. and **Raj V. S.*** (2009). Mode of Action of Ranbezolid against *Staphylococci* and Structural Modeling Studies for its Interaction with Ribosome. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 53(4): 1427- 1433.

Musa, H.H., He, S.F., Wu, S.L., Zhu, C.H., Liu, Z.H., Zhang, Z.N., **Raj, V.S.**, Gu, R.X. and Zhu, G.Q. (2009). Genetic engineering of avian pathogenic *E.coli* to study the functions of FimH adhesion. Indian Journal of Experimental Biology 47: 916-920.

Singhal, S., Purnapatre, K., Kalia, V., Dube, S., Nair, D., Deb, M., Aggarwal, P., Gupta, S., Upadhyay, D.J., Rattan, A. and **Raj, V.S.*** (2007). Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. Emerging Infectious Diseases 13 (10): 1614 - 1616.

Barat, C., Datta, P.P., **Raj,V.S.**, Kaji, A., Kaji, H. and Agrawal, R.K. (2007). Movement of ribosome recycling factor on the ribosome dissociates ribosomal subunits. Molecular Cell 27: 250–261

Hirokawa, G., Nijman, R.M., **Raj, V.S.**, Kaji, H., Igarashi, K. and Kaji, A. (2005). The role of ribosome recycling factor in dissociation of 70S ribosomes into subunits. RNA 11(8): 1317 - 1328

Raj, V.S., Kaji, H. and Kaji, A. (2005). Interaction of RRF and EF-G from *E. coli* and *T. thermophilus* with ribosomes from both origins – insight into the mechanism of the ribosome recycling step. RNA 11(3): 275-84

Seo, H.S., Kiel, M.C., Pan, D., **Raj, V.S.**, Kaji, A. and Cooperman, B.S. (2004). Kinetics and thermodynamics of RRF, EF-G, and thiostrepton interaction in *Escherichia coli* ribosome. Biochemistry 43(40):12728-40.

Kiel, M.C., **Raj, V.S.**, Kaji, H., Kaji, A (2003). Release of ribosome-bound ribosome recycling factor (RRF) by elongation factor G (EF-G). Journal of Biological Chemistry 278(48): 48041-50.

Raj, V.S., Full, C., Yoshida, M., Sakata, K., Kashiwagi, K., Ishihama, A., and Igarashi, K (2002). Decrease in cell viability in an RMF, sigma (38), and OmpC triple mutant of Escherichia coli. Biochemical and Biophysical Research Communication. 299(2):252-7.

Hirokawa, G., Kiel, M.C., Muto, M., Selmer, M., **Raj, V.S.**, Lilijas, A., Igarashi, K., Kaji, H. and Kaji, A. (2002). Post-termination complex disassembly by ribosome recycling factor, a functional tRNA mimic. EMBO Journal 21(9):2272-81.

Kapoor, P., **Raj, V.S.**, Saxena, S., Balaraman, S. and Madhubala, R (2001). Effect of Leishmaniadonovanilipophosphoglycan on ornithine decarboxylase activity in macrophages. Journal of Parasitology 87(5):1071-6.

Raj, V.S., Tomitori, H., Yoshida, M., Apirakaramwong, A., Kashiwagi, K., Takio, K., Ishihama, A. and Igarashi, K. (2001). Properties of a revertant of Escherichia coli viable in the presence of spermidine accumulation: increase in L-glycerol 3-phosphate. Journal of Bacteriology 183(15):4493-8.

Dole, V.S., **Raj, V.S.**, Ghosh, A., Madhubala, R., Myler, P.J. and Stuart, K.D. (2000). Immunization with recombinant LD1 antigens protects against experimental leishmaniasis. Vaccine 19(4-5): 423-30.

Apriakaramwong, A., Kashiwagi, K., **Raj, V.S.**, Sakata, K., Kakinuma, Y., Ishihama, A. and Igarashi, K. (1999). Involvement of ppGpp, ribosome modulation factor, and stationary phase-specific sigma factor sigma(S) in the decrease in cell viability caused by spermidine. Biochemical and Biophysical Research Communication 264(3): 643-7.

Chen, S.S, Lee,S.F, Chuang,C.K, **Raj, V.S.** (1999). Trans-dominant interference with human immunodeficiency virus type 1 replication and transmission in CD4 (+) cells by an envelope double mutant. Journal of Virology73 (10): 8290-302.

Raj, V.S., Ghosh, A., Dole, V.S., Madhubala, R., Myler, P. and Stuart, K.D. (1999). Serodiagnosis of Leishmaniasis with recombinant orfF antigen. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 61(3): 482-487.

Chapter in Book:

Rattan, A., **Raj, V.S.** and Saini, K.S. (2014). Recent Advances in the Discovery and Development of New Drugs against Gram-Negative Pathogens. Frontiers in Clinical Drug Research: Anti-Infectives Vol.1, 2014;237-262

Sundar,S., Singh, G.S., Mohapatra T.M., Singh, V.P., **Raj, V.S.**, Vinayak V.K. and Singla,

N. Immunodiagnosis of Kala azar with special reference to direct agglutination test (DAT). Tropical Diseases: Molecular Biology and Control Strategies. Ed. by S.Kumar, A.K.Sen, G.P. Dutta and R.N.Sharma (1994): 459-462

Papers Communicated:

Lakshmi P.J., Manoharan, S.S., Barman, T.K., Guruvayoorappan, C., Mark. D, Shatish, K., Sam Scudder, M. and **Raj, V.S.** (2020). Pirouetted behavior of Linezolid nanofiber scaffolds as a regenerative substitute for traumatic wounds. Communicated to Biomaterials.

Shrestha, B., Singh, W., Singhal, S., Mathur, T., Kant, R., Upadhyay, D.J., Pokhrel, B.M., Saini, K.S., Mohapatra, T.M., and **Raj, V. S.***. (2020). Molecular Characterization of Erythromycin Resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from Nepal Tertiary care Hospitals. Communicated to Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

Conference/Symposia Presentation:

Raj. V. S. Chaired a session in the 2nd International Conference on “**Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities**” on 17 - 19 March 2019 at IIT Delhi Campus, Sonapat, India

Raj. V.S. (2017). Sandpit workshop on Antimicrobial resistance (AMR) organized by DBT, Government of India and RCUK, UK. 6 – 10, November 2017, near New Delhi.

Raj V.S. (2016). How to find and Progress small molecule hits: From screening to preclinical drug candidates. 19 – 21, July 2016, **Mauritius**

Chaired a session in the International Conference on “**Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities**” on 2-3 March 2015 at India Habitat Centre, New Delhi

Raj, V. S. (2014). Gordon Research Conference on New Antibacterial Discovery & Development. March 16 – 21, 2014, **Ventura (Near Los Angeles), CA, USA**

Raj, V. S. (2010). Ribosome Recycling Factor (RRF) as an attractive antibacterial target with special reference to the intracellular pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. **1st iDDi workshop in Neglected and Orphan Diseases, Siena, Italy** (May 29 – June 1, 2010)

Iwakura, N., Kaji, A., **Raj, V.S.**, Yokoyama, T., Agrawal, R., Vivanco, S., Guarneros, G., and Kaji, H. Recent advances on the studies of ribosome recycling factor (RRF). 21st IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, August 2 – 7, 2009, Shanghai, **China**

Raj, V. S. 6th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR), March 7 – 9, 2007, **Singapore** (Attended the ISAAR 2007)

Barat, C., Datta, P.P., **Raj, V.S.**, Sharma, M.R., Kaji, H., Kaji, A., & Agrawal, R.K.(2006). Progression of the ribosome recycling factor (RRF) through the ribosome dissociates the ribosomal subunits. Meeting on "Translational Control" Cold Spring Harbor Laboratory, New York, **USA**, Abst. No. 350

Iwakura, N., Hirokawa, G., **Raj,V.S.**, Kaji, A and Kaji, H. Mechanism of Dissociation of 70S Ribosome into Subunits by RRF, EF-G and IF3. 21sttRNA Workshop, 2-7 December 2005, Bangalore, India

Barat, C., Datta, P.P., **Raj, V. S.**, Kaji, H., Kaji, A and Agrawal, R.K. Movement of Ribosome Recycling Factor on the Ribosome Dissociates Ribosomal Subunits. 21sttRNA Workshop, 2-7 December 2005, Bangalore, India

Raj, V. S., Kaji, A., Iwakura, N., Hirokawa, G. and Kaji, H. Ribosome recycling factor moves from A/P site of ribosome to a site overlapping with E-site, Conference on Protein Synthesis and Translational Control, EMBL Heidelberg, **Germany**, Sept. 14-18, 2005

Raj, V.S., Kaji, H. and Kaji, A. (2004). Evidence for the existence of two binding sites for ribosome recycling factor (RRF) on the ribosome. The 2004 Molecular Genetics of Bacteria and Phages meeting, Cold Spring Harbor Meetings, New York, **USA**

Raj, V.S., Hirokawa, G., Kaji, A and Kaji, H. (2003). Bacterial Physiology and Ribosomal Recycling Factor. The 2003 Molecular Genetics of Bacteria and Phages meeting, Madison, Wisconsin, **USA**

Kiel, M.C., **Raj, V.S.**, Kaji, H. and Kaji, A. (2003). The release of Ribosome Recycling Factor (RRF) from ribosome involves the EF-G dependent translocation of RRF. 8th Annual meeting of the RNA Society, Vienna, **Austria**, July 1-6, 2003

Hirokawa, G., Kiel M.C., Muto, A., **Raj, V.S.**, Kaji, H. and Kaji, A. (2002). Binding of Ribosome Recycling factor to Ribosome - comparison with tRNA. Cold Spring Harbor Translational Control Meeting, **USA**

Kaji, A., Kiel, M.C., Muto, A., **Raj, V.S.** and Kaji, H. Biochemical similarity of Ribosome recycling factor (RRF) and tRNA. 19th tRNA Workshop "tRNA 2002". 6th – 11th April, Shanghai, **China**

Kaji, A., Kiel, M.C., Muto, A., **Raj, V.S.** and Kaji, H. (2002). Biochemical similarity of ribosome recycling factor (RRF) and tRNA. RNA society meeting, **USA**

Kaji, A., Kiel, M.C., Muto, A., **Raj, V.S.** and Kaji, H. (2002). Biochemical similarity of ribosome recycling factor (RRF) and tRNA. Symposium on Translation and Ribosome, **Sweden**

Kaji, A., Kiel, M.C., Muto, A., **Raj, V.S.**, and Kaji, H. Biochemical Similarity of Ribosome Recycling Factor (RRF) and tRNA. Seventh Annual Meeting of the RNA Society

Madison, Wisconsin May 28 – June 2nd, 2002. RNA, USA

Raj, V.S. (2000). Properties of a revertant of Escherichia coli viable in the presence of spermidine accumulation: increase in L-glycerol 3-phosphate. Tokyo Biochemical Research Foundation's 40th Anniversary Meeting, Tokyo, **Japan**

Raj, V.S., Ghosh, A., Dole, V.S., Madhubala, R., Myler, P. and Stuart, K.D. (1999). Serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis with recombinant orfF antigen. International Training and Research in Emerging Infectious Diseases Asian Regional workshop on Intracellular Pathogens, New Delhi, India

Kapoor, P., **Raj, V.S.** and Madhubala, R. (1997). Leishmaniadonovanilipophosphoglycan stimulate ornithine decarboxylase activity by protein kinase C signal transduction in macrophages. Second Global Meet on Parasitic Diseases, Hyderabad, India

Madhubala, R., Ghosh, A., Dole V.S., **Raj, V.S.** and Stuart, K. (1997). Potential novel targets identified by gene amplification in Leishmania. Second Global Meet on Parasitic Diseases, Hyderabad, India

Raj, V.S., Ghosh, A., Stuart, K., and Madhubala, R.(1997). Serodiagnosis of Indian Visceral Leishmaniasis with a recombinant antigen from the Orf F locus of LD1. Second Global Meet on Parasitic Diseases, Hyderabad, India

Raj, V.S., Mohapatra, T.M. Sundar, S. and Vinayak, V.K. (1994). Diagnostic evaluation of ELISA and DAT in Visceral Leishmaniasis. IAMM XVIII National Congress, Pune, India

Sundar,S., Singh, G.S., Mohapatra, T.M. Singh, V.P., **Raj V.S.**, Vinayak, V.K., and Singla, N.(1992). Comparative evaluation of serodiagnosis of kala azar. JAPI 40: 808.

Raj V.S., Sundar S., Singh, G.S., Mohapatra T.M., Singh, V.P. and Vinayak V.K. (1992). Clinical, parasitological and serological correlation for the diagnosis of kala azar. CSIR Golden Jubilee Symposium on Tropical Diseases: Molecular Biology and control Strategies, Lucknow, India

Reference:

1. Professor Sir Tom Blundell FRS, FMedSci,
Department of Biochemistry , University of Cambridge,
Tennis Court Road, Cambridge CB2 1GA
Email: tom@cryst.bioc.cam.ac.uk
2. Prof. Ada Yonath (Nobel Laureate in Chemistry, 2009)
Department of Structural Biology
Weizmann Institute of Science

Rehovot 76100, Israel
Email: Ada.Yonath@weizmann.ac.il

3. Prof. Simon Croft
London School of Hygiene and Tropical Medicine
Keppel Street, London, WC1E 7HT, UK
Email: simon.croft@lshtm.ac.uk

UNDERTAKING

This is certified that I ... **Prof. V. Samuel Raj** as a principal investigator have submitted the proposal entitled “**Re-purposing of drugs and nanoparticle approaches for the improvement of treatment against Visceral Leishmaniasis with the aim of averting the emergence of PKDL**” only to ICMR for extramural research funding. Further I declare that the Investigators declare no conflict of interest.


Principal Investigator

F. No: V-174/2014-15/414-NMCG
National Mission for Clean Ganga,
Ministry of Water Resources, River Development & Ganga Rejuvenation

First Floor,
Major Dhayan Chand National Stadium,
India Gate, New Delhi-110001
Date: 21st March 2022

Office Memorandum

Subject: Constitution of Monitoring Committee for the project
"Treatment of Panipat Drain, Panipat using bioremediation" - reg.

National Mission for Clean Ganga (NMCG) has sanctioned a project of "Treatment of Panipat Drain, Panipat using bioremediation" to M/s Organica Biotech Pvt Ltd. at an estimated cost of Rs. 2.49 Crore for a period of one year.

2. For monitoring the project implementation, including work plan, a Monitoring Committee has been constituted with following composition:

S. No.	Official	Role
1	Executive Director - Technical, NMCG	Chairman
2	Representative from Panipat Municipal Corporation	Member
3	Representative from Central Pollution Control Board	Member
4	Representative from Haryana Pollution Control Board	Member
5	Dr. Ramendra Pati Pandey, SRM University, Sonapat, Haryana	Third Party Inspection Agency

3. Additional subject experts may be invited as members of the Monitoring Committee, with approval of the Chairman.

4. Sitting fee for the Non-Official members will be as per O.M. No. 19047/102016-E-IV of Ministry of Finance, Department of Expenditure issued on 12.04.2017. TA/DA to the members may be provided members as per prevailing rules of NMCG (Grade - A equivalent) or as per the rules of their individual organizations.

5. It is requested that nomination/ acceptance may kindly be conveyed to NMCG at the earliest, preferably within a week of receiving of this letter.

6. This is with the approval of the competent authority.



(Neeraj Gahlawat)

Project Officer - Technical

To,

1. Member Secretary, CPCB, Parivesh Bhawan, CBD-cum-Office complex, East Arjun Nagar, New Delhi-110032
2. Member Secretary, Haryana State Pollution Control Board, C-11, Sector-6, Panchkula, Haryana.
3. Municipal Commissioner Panipat, Tau Devi Lal Complex Railway Road, and Palika Bazar office, Panipat, Haryana
4. Regional Officer, Panipat region, Haryana State Pollution Control Board (hspcbropr@gmail.com)
5. Prof. V. Samuel Raj, Director & Dean Academics, SRM University Delhi-NCR, Sonapat, Haryana

Copy to (for Information):

1. PS to Director General, NMCG, New Delhi
2. PS to all EDs, NMCG, New Delhi
3. Dr. Ramendra Pati Pandey, Assistant Professor, Microbiology (In-Charge), SRM University Delhi-NCR, Sonapat, Haryana
4. Sanction Folder/ Guard File/MIS, NMCG



(Neeraj Gahlawat)

Project Officer - Technical



रेवती विश्वनाथ
Revathy Vishwanath
उप निदेशक
Deputy Director
Tel #011-26716690
E-mail: rpsicssr@gmail.com

Speed Post/By Hand
तीव्र डाक/ हस्ती

भारतीय सामाजिक विज्ञान अनुसंधान परिषद
Indian Council of Social Science Research
(शिक्षा मंत्रालय)
(Ministry of Education)
जेएनयू इंस्टीट्यूशनल एरिया, अरुणा असफ अली मार्ग
JNU Institutional Area, Aruna Asaf Ali Marg
New Delhi – 110067
Website: www.icssr.org

SANCTION ORDER

F.No. 02/59/GN/2021-22/ICSSR/RP/MJ

Dated:25-03-2022

To,

The Registrar
Guru Jambheshwar University of Science &
Technology, Hisar,
Haryana-125 001

Subject: Sanction of **Major Project** entitled “**Effectiveness and Accessibility of Pubic Service Delivery Across Information and Communication Technologies (ICTs) in Rural Development of Haryana**”, **Dr.Rajiv Kumar**, Associate Professor, Guru Jambheshwar University of Science & Technology, Hisar, Haryana.

Dear Sir,

1. The Indian Council of Social Science Research (ICSSR) considered the above Research Major project submitted by **Dr.Rajiv Kumar**. Co-Project Directors of the study is: ---- **Dr. Pawan Kumar**, **Assistant Professor**, Faculty of Management, SRM University, Delhi-NCR, Sonipat, Haryana.
2. The ICSSR has sanctioned a grant-in-aid of **Rs.6,00,000** (Rupees Six Lakh Only) for the above research project and the grant will be released as follows:

First instalment @40%	:	Rs./- 2,40,000/-
Second instalment @ 20%	:	Rs./- 1,20,000/-
Third instalment @ 10%	:	Rs./- 60,000/-
Fourth Instalment @10%	:	Rs./- 60,000/-
Final instalment @15%	:	Rs./- 90,000/-
Publication Grant* @ 5-6%	:	Rs./- 30,000/-
Total	:	Rs./-6,00,000
Overhead charges over and above 5% or maximum Rs.1,00,000	:	Rs./-30,000/-

(* to be retained by the ICSSR. ICSSR would publish it subject to the recommendation by the expert and relevant Committees for the purpose, from the overall budget, so to be retained by the ICSSR).

**will be released on successful completion of project after evaluation.
(The break-up budget approved by the ICSSR of **Rs6,00,000** /- is enclosed.)

3. **The First installment** of the approved grant-in-aid will be released after receiving the grant-in-aid bill duly filled in, stamped and signed by the Project Director as well as the affiliating organization. (**GIB already received**).
4. In case, the study involves survey research, the finalized schedules/questionnaires (2 copies) designed to elicit information should be sent to the ICSSR as per the following schedule:
a) If the schedule /questionnaire for eliciting information is as per standard questionnaire, these will have to be sent to ICSSR immediately,
5. **The Second instalment** will be released after receiving a satisfactory six/nine/ twelve months Progress Report (depending on the duration of the programme), simple statement of account of first

[Handwritten signature]

instalment, published peer reviewed journal, along with grant-in-aid bill towards the second instalment.

6. **The Third instalment** will be released will be released after receiving second Progress Report (depending on the duration of the programme), simple statement of accounts of the second instalment, along with grant-in-aid bill towards the third instalment.
7. **The Fourth Instalment** will be released after receiving book length Final Report in soft copy (both word and PDF format), Executive Summary of Final Report in soft copy (both word and PDF format). 500 words abstract of the Final Report in soft copy, research papers published in peer reviewed journals duly acknowledging ICSSR, similarity index score sheet, simple statement of accounts of third instalment along with grant-in-aid bill towards the fourth instalment. Project Director is required to submit hard copies of the Final Report only after the confirmation from the ICSSR after incorporating the suggested changes. Such data or information relating to the research project as may be asked for by the ICSSR for preservation in its Data Archives should be given by the scholar.
8. **The Publication Grant** will be retained by the ICSSR & will be spent by the ICSSR Publication Division if the Final report is found publishable by an Expert Committee constituted by the ICSSR.
9. The scholar shall acknowledge support of ICSSR in all publications resulting from the project output (Research Paper, Books, Articles, Reports, etc.) and should submit a copy of the same to the ICSSR during its course and after completion.
10. **Final Instalment** will be issued after receipt of recommendation of the expert for acceptance of the Final Report, Audited statement of accounts (AC) in prescribed format with utilization certificate (UC) in GFR-12A form for the entire approved project amount duly signed by the Finance Officer/Registrar /Director of the affiliating Institution, verification of all documents and decision on retaining of equipment and books etc. The institutions of which the accounts are not audited by CAG/AG, their utilisation certificate will be signed by the Finance Officer and a chartered accountant.
11. The Overhead Charges to the affiliating institution will be released after the Final Report has been accepted and documents verified by the ICSSR. The ICSSR reserves the right to change the affiliation if it is found that the affiliating institute is not co-operating with the scholar and it is not facilitating timely completion of the study.
12. The Project Director will ensure that the expenditure incurred by him conforms to the approved budget heads and relevant rules. Audited Statement of accounts with Utilization Certificate in GFR of 12A form is for the entire project amount approved for the project.
13. The University/Institution of affiliation will provide to the scholar office accommodation including furniture, library and research facilities and messengerial services. For this, the ICSSR shall pay to the University/Institution of affiliation **overhead charges @5%** over and above or maximum **Rs.1,00,000** of the total expenditure incurred on the project only after successful completion of the project.
14. The Contingency Grant may be utilized for research and office assistance, books, stationary, computer cost, research assistance and the field work expenses of Project Director, Co-Project Directors and research personnel connected with the research work.
15. The overhead charges to the affiliating institution over and above @ 5% or maximum Rs.1,00,000 will be released only after successful completion of the project after evaluation. The accounts and the Utilization Certificate will be signed by the Finance Officer/Registrar/Principal/Director in the case of accounts of the institution are audited by CAG/AG. Otherwise, they need to be signed by the Finance Officer and the Chartered Account.
16. The Director of the research project will be **Dr. Rajiv Kumar** who will be responsible for its completion within **24 Months** from the date of commencement of the project, which is **15th March 2022** as intimated by the scholar.
17. In case, the Project Director does not submit the periodic / final project report as per schedule with adequate justification, the scholar may be debarred from availing all future financial assistance from ICSSR.
18. All grants from ICSSR are subject to the general provision of GFR 2017.

19. The Project Director will ensure that the expenditure incurred by him conforms to the approved budget heads. The grant-in-aid is subject to all the conditions laid down in the **Indian Council of Social Science Research (ICSSR) Research Projects available in the ICSSR website www.icssr.org**
20. The expenditure on this account is debatable to the **Budget Head-ICSSR (Scheme Code 0877); OH 31.09 Research Projects.**
21. All project instalments will be transferred through **Public Finance Management System (PFMS)** and ICSSR shall implement the EAT module for ensuring transparency of expenditure at all levels and to ensure that there is no parking of funds.
22. As per MoE (Ministry of Education) instruction, the amount of grant sanctioned herein is to be utilized by **the end of the project duration.** Any amount of the grant remaining unspent shall be refunded to the ICSSR immediately after the expiry of the duration of the project. If the grantee fails to utilize the grant for the purpose for which the same has been sanctioned/or fails to submit the audited statement of expenditure within the stipulated period, the grantee will be required to refund the amount of the grant with interest thereon @ 10% per annum.
23. Any instalment release is subject to availability of grant, and satisfactory progress report of the scholar. Mere award of the study does not entitle the scholar for the release of any of the instalments.

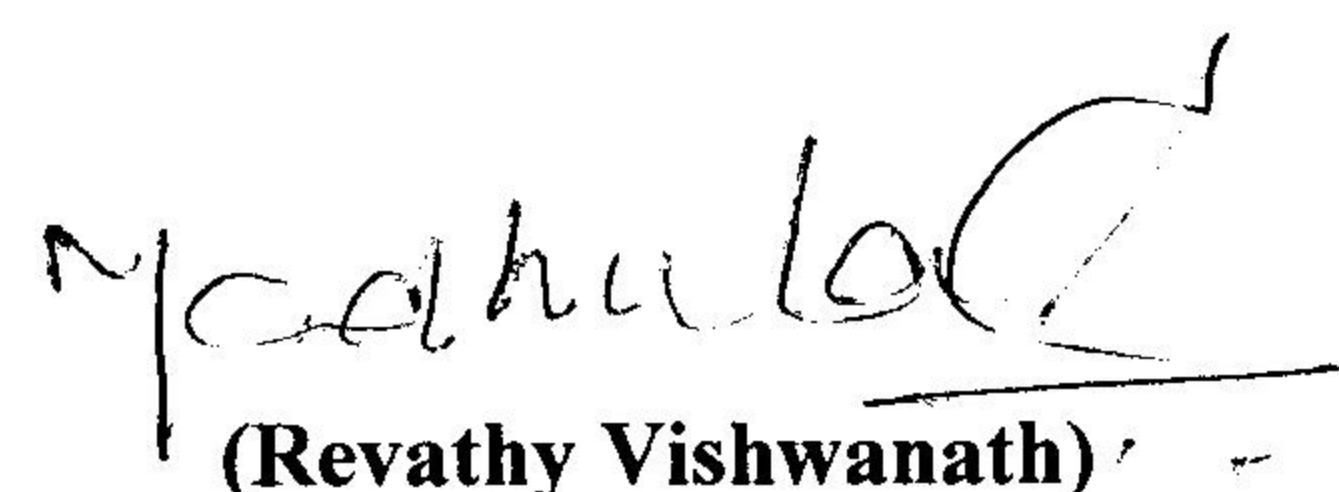
Yours faithfully,

(Revathy Vishwanath)
For MEMBER-SECRETARY

Encl: as above.

Copy to:

1. **Dr. Rajiv Kumar, Associate Professor,**
F-13, Haryana School of Business,
Guru Jambheshwar University of Science &
Technology, Hisar, Haryana-125 001
24. **Dr. Pawan Kumar, Assistant Professor,**
Faculty of Management,
SRM University, Delhi-NCR,
Sonipat, Haryana-131 029
2. **Finance Branch, ICSSR, New Delhi**
3. **Record file**

for 
(Revathy Vishwanath)
For MEMBER-SECRETARY

Title: Effectiveness and Accessibility of Public Service Delivery Across Information and communication Technologies (ICTs) in Rural Development of Haryana.

By: Dr. Rajiv Kumar

S.No	Heads of Expenditure	Value (Rs.)
1	Project Director/Co-PD	
2	Research Staff: Full time/part time/Hired services	Not exceeding 45% of the total budget.
3	Field work	Not exceeding 35%
4	Equipment and study material	Not exceeding 12%
5	Contingency	Not exceeding 5%
6	Publication of report -	approx.5-7%
	Grand Total	ICSSR will finally make it 100%
	Affiliating Institutional overheads over and above the grand total	(Affiliating Institutional overheads @ 5% of the approved budget, subject to a maximum upper limit of Rs.1,00,000/-)

- * The five percent (5-7%) publication amount will be spent by the ICSSR Publication Division if the Final report is found publishable by an Expert Committee constituted by the ICSSR.
- **Remuneration and Emoluments of Project Staff**

(a) Project staff could be engaged by the Project Director on a full/ part-time basis during the research work and the duration/consolidated monthly emoluments of their employment may be decided by the project director within the limits of the sanctioned financial allocation and as per the ICSSR rules (b) Research Associate @Rs.20, 000/- p.m. (Qualification – Post graduate in any social science discipline with minimum 55% marks and NET/SLET /M.Phil/Ph.D)(c) Research Assistant @Rs.16, 000/- p.m.(Qualification-Ph.D./M.Phil./ Post graduate in social science discipline with minimum 55% marks(d) Field Investigator @ Rs.15, 000/-p.m. (not exceeding 6 months) (Qualification- Post graduate in any social science discipline with minimum 55% marks)(e).Retrospective payment for work already done is not permissible.
 - **Re-appropriation:** The Project Investigator may with the permission of the Institution, re-appropriate expenditure from one sub-head to another, subject to a maximum of 5-7 % of the particular budget heads. If the study necessitates re-appropriation beyond 7%, it may be done only after the approval of the ICSSR
 - **Selection of Research Staff** should be done through an advertisement and a selection committee consisting of (1) Project Director; (2) One outside Expert (other than the institute where the project is located); (3) a nominee of the Vice Chancellor/Head of the Institution and (4) Head of the Department)/Dean of relevant faculty duly approved by the competent authority.
 - **For all field work related expenses** of Project Director, Co-Director and project personnel, rules pertaining to affiliating institutes shall be followed.
 - **All equipment and books** purchased out of the project fund shall be the property of the affiliating institutions. On completion of the study, the Project Director shall submit an undertaking in this regard. The ICSSR, however, reserves the right to take charge of equipment and books, if it thinks it fit in a case.
 - **Purchase of equipment/ assets** for the research Project is permissible only if it is originally proposed and approved by the ICSSR and does not exceed the permissible amount.
 - The scholar should acknowledge the support of ICSSR in all publications resulting from the programme output (Research Paper, Books, Articles, Reports, etc.) and should submit a copy of the same to the ICSSR during its course and even after completion.

Rajiv Kumar

**SAGe**

Sistema de Apoio à Gestão do Fomento

[Proposals](#)[Processes](#)[Personal Information](#)[Requests](#)[Guides](#)[Home](#)[Log out](#)

Ramendra Pati Pandey

**Visualize process contents**

To access the documents attached to the process, select the "Documents" tab to download to the files.

Process	2021/11936-3	Additional Information
Funding Line	Special Programs / PCD - Programa Ciência para o Desenvolvimento / PCD - CCD - Centros de Ciências para o Desenvolvimento - Call for Proposal (2021)	
Status	Contract being finalized	
Duration	06/01/2022 to 05/31/2027	
Beneficiary	Benedito Barraviera	
Principal Investigator or Supervisor	Benedito Barraviera	
Host Institution	Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos/CEVAP/UNESP	
Title	CENTER FOR TRANSLATIONAL SCIENCE AND BIOPHARMACEUTICAL DEVELOPMENT	

**Process
Identification**[Documents](#)

Type of Funding	Grant / Award		
Funding Line	Special Programs / PCD - Programa Ciência para o Desenvolvimento / PCD - CCD - Centros de Ciências para o Desenvolvimento / Call for Proposal (2021)		
Beneficiary	Benedito Barraviera     		
Principal Investigator or Supervisor	Benedito Barraviera		
Start Date	01/06/2022	Duration	60 month(s)
Host Institution	Research Institution / Company: Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos/CEVAP/UNESP Department: Unidade Complementar da UNESP		
Start Date	15/10/2021		
Research Category	Basic research with the main goal of advancing fundamental knowledge, but whose results have potential for technological applications.		
Electronic Forms: Research Project			

[Back](#)

CENTRO DE CIÊNCIA TRANSLACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS

Instituição Sede

- Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos - (CEVAP-UNESP). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) (SP)

Instituições Parceiras

- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo – USP (SP)
- Instituto Adolfo Lutz (SP)
- Instituto Biológico de São Paulo (SP)
- Instituto de Infectologia Emilio Ribas (SP)

Instituições de Pesquisa Associadas e Colaboradoras

- Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo (SP)
- Secretária de Empreendedorismo e Inovação do Ministério da Ciência Tecnologia e Inovações (SEMPI/MCTI), Governo Federal
- Sindusfarma
- Katholieke Universiteit Leuven – KUL (Bélgica)
- SRM University Delhi-NCR, Sonapat, Haryana (India)
- Academia Brasileira de Ciências Farmacêuticas/ Academia Nacional de Farmácia
- Faculdade de Medicina de Botucatu - (FMB-UNESP) (SP)
- Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN-UNESP) (SP)
- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMBB-Secretaria da Saúde) (SP)
- Instituto Butantan (SP)
- Universidade Federal de Roraima – UFRR (RR)
- Instituto Roraima - UFRR (RR)
- Instituto Vital Brasil (IVB) – Niterói (RJ)
- Centro Pan-Americano de Febre Aftosa-Organização Panamericana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (RJ) Panaftosa – OPAS / OMS

Pesquisador Responsável

Benedito Barraviera (FMB-CEVAP/UNESP)

Coordenador de Comunicação

Saulo Philipe Sebastião Guerra (FCA/UNESP)

Coordenador de Parcerias

Rui Seabra Ferreira Junior (CEVAP/UNESP)

2021

Resumo

Os avanços tecnológicos surgem continuamente para melhorar a descoberta, a modificação racional, a produção e a purificação dos biofármacos. A identificação de diferentes espécies de microrganismos provenientes da biodiversidade brasileira, usando estratégias inovadoras, deve ser realizada visando a descoberta de hospedeiros alternativos para expressão heteróloga. O Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP) – Unidade de Pesquisa Translacional da UNESP – desde a sua fundação prospecta e desenvolve moléculas candidatas visando a produção de biofármacos. Dois bioprodutos denominados respectivamente “*Selante de Fibrina*” e “*Soro Antiapílico*” foram desenvolvidos por nosso time e já atravessaram o “Vale da Morte”, estando aguardando investimentos para pesquisa clínica fase III e posterior registro na ANVISA para a sua distribuição na rede do Sistema Único de Saúde (SUS). Para atender a última etapa da pesquisa fase III o produto necessita de Boas Práticas de Fabricação. Para contornar este desafio os pesquisadores submeteram ao Ministério da Saúde a construção da Fábrica de Lotes Piloto de Biofármacos para Pesquisa Clínica, única na América Latina, que foi aprovada e licitada pela UNESP em agosto de 2021 no valor de R\$ 12.222.222,20. Esta Fábrica-Escola irá atender demandas internas, de outras instituições de pesquisa do Brasil, bem como do exterior pois funcionará como uma CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization). O Centro de Ciência Translacional e Desenvolvimento de Biofármacos proposto neste projeto, além de dar continuidade aos produtos existentes, irá desenvolver e implantar plataformas para prototipagem de moléculas recombinantes para um novo selante de fibrina 2.0 visando melhorar seu desempenho como cicatrizante; pesquisar e produzir anticorpos mono e policlonais contra o Sars-Cov-2, e por fim implantar uma plataforma para o diagnóstico sorológico contra a COVID-19 baseada em antígenos recombinantes. As tecnologias de produção de anticorpos e de diagnóstico sorológico poderão ser transladas para atender outras doenças virais dada a versatilidade e aplicabilidade da proposta. Para viabilizar o projeto, os postulantes lotados na UNESP (Unidade sede), USP e Institutos Biológico, Adolfo Lutz e Emilio Ribas (Instituições parceiras), além de instituições colaboradoras estrangeiras colocarão seus maiores esforços para a realização das metas estabelecidas e concretizar os projetos e subprojetos propostos. Teremos ainda a participação de pesquisadores visitantes da KU Leuven da Bélgica, e SRM University Delhi-NCR da Índia. As contrapartidas econômica e financeira são respectivamente de R\$ 10.280.728,92 e R\$ 25.808.341,92, além do compromisso da UNESP de contratar 3 pesquisadores e 3 técnicos no valor de R\$ 4.056.378,75 pelo período do projeto. Caberá à FAPESP o valor total de R\$ 9.780.662,81 incluindo para equipamentos apenas R\$ 89.052,00 (nacionais) e U\$ 89.277,14 (importados) – já inclusos no valor total do projeto.

SUMÁRIO

a) Declaração da missão do Centro em termos do(s) problema(s) que a pesquisa a ser realizada ajudará a resolver.

A missão do Centro foi concebida para privilegiar tecnologias e produtos que já possuam uma consolidada fundamentação teórica e científica de investigação, de forma a possibilitar a sua aplicação prática ao mercado consumidor. Além disso, fornecerá soluções para as demandas estratégicas no desenvolvimento de tecnologias para o Estado de São Paulo, com resultados que poderão ser estendidos para outras regiões do país e internacionalmente. Além disso, a proposta segue as diretrizes técnico-científicas fundamentais delineadas pela atual literatura mundial. Nesse contexto, as atividades serão conduzidas por uma equipe de pesquisadores renomados e com experiência comprovada.

O Brasil apesar de ser expoente mundial no desenvolvimento de produtos baseados em anticorpos policlonais, tais como os soros heterólogos hiperimunes produzidos pelos Institutos soroprodutores, possui carência na geração de tecnologias e produtos baseados em anticorpos monoclonais e moléculas recombinantes. Este projeto focará em soluções baseadas em pesquisas básicas consolidadas para o desenvolvimento de produtos inovadores visando o escalonamento, custo, prazo de desenvolvimento e aplicação pretendida.

b) Descrição do Centro e de suas características específicas;

O Centro irá gerar protótipos baseados em tecnologia recombinante e de anticorpos monoclonais, com escalabilidade previamente avaliada, caso apresentem sucesso nas provas conceito. Estas tecnologias poderão futuramente pivotar para interesses comerciais diversos, a depender dos Institutos produtores associados.

Além disso, toda a produção terá como destino os serviços oferecidos pela *CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization)* do CEVAP/UNESP, a qual incluirá as seguintes ações: pré-formulação, desenvolvimento da formulação, estudos de estabilidade, desenvolvimento de métodos, preparo de materiais para ensaios clínicos, pré-clínicos e de Fase I, materiais de ensaios clínicos em estágio avançado, estabilidade formal, aumento de escala, registro de lotes para a produção comercial. Poderá ainda atuar diretamente no desenvolvimento de novas tecnologias, inclusive aquelas provenientes da Academia.

c) Foco das atividades de pesquisa e sua articulação multidisciplinar;

Para alcançar os objetivos propostos faz-se necessário a atuação de uma equipe multidisciplinar, a qual contará com médicos, veterinários, farmacêuticos, biólogos, bioquímicos, entre outros sempre focado nas principais atividades de pesquisa a serem desenvolvidas. Devido à pandemia por COVID-19 em que atravessamos e principalmente pela grande dificuldade que o Brasil se encontra no seu controle, focaremos parte de nossos esforços no combate à esta doença. No entanto, toda a tecnologia gerada estará sendo paralelamente preparada como uma plataforma para ações ligadas ao combate de outras arboviroses e vírus que possam causar Síndrome Respiratória Aguda.

d) Atividades esperadas no desenvolvimento de Parcerias e em Comunicação;

A proposta, e cada um dos projetos de pesquisa que serão aportados no Centro, foi construída com base no requisito fundamental de que há interesse de negócio e translação nos resultados esperados, seja para aprimorar os processos e produtos existentes, seja como meio de geração de novas oportunidades e tecnologias. A existência de fontes potenciais de matéria-prima e informações qualificadas sobre tecnologias e processos para o seu desenvolvimento também foi cuidadosamente avaliado e considerado.

e) Justificativa para a criação do Centro;

A pesquisa translacional, também conhecida como medicina translacional ou ciência translacional, refere-se ao processo "*da bancada ao leito*" que aproveita o conhecimento da pesquisa científica básica direcionada à pesquisa clínica, para criar novas terapias e dispositivos como opções de tratamento,

procedimentos médicos, prevenção e diagnósticos, essencialmente formando uma ponte entre a pesquisa básica e a pesquisa aplicada.

O Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos da UNESP (CEVAP) desde sua criação em 1993 tem por missão desenvolver a Ciência Translacional no âmbito dos biofármacos (*from bench to bedside*). Esta proposta começou a se consolidar a partir de 2010, quando o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde financiou o ensaio clínico fase I/II denominado “Tratamento de úlceras venosas crônicas com o selante de fibrina derivado de veneno de serpente”. Em 2013 outro ensaio clínico fase I/II foi aprovado pelo Decit denominado de “Tratamento de múltiplas picadas de abelhas africanizadas *Apis mellifera* com o novo soro antiapílico”. Ambos projetos foram previamente aprovados pelo sistema CEP/CONEP, com anuência da Anvisa, e tiveram encerramento em 2019. Os relatórios foram enviados aos respectivos órgãos regulatórios e seus resultados foram publicados em 2021 em revistas arbitradas de elevado fator de impacto. (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627541>, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653151>)

Para consolidar esta proposta em 2016 o CEVAP em parceria com a Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) aprovou o Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica (Mestrado Profissional) para formação de pessoal especializado na área.

A experiência acumulada no desenvolvimento de biofármacos apenas nestes últimos 10 anos estimulou futuros desafios que seriam os de realizar os ensaios clínicos de fase III. Para tanto, as amostras produzidas em escala piloto necessitam agora estar dentro das Boas Práticas de Fabricação. Como não há até o momento infraestrutura no Brasil disponível para a produção destas “amostras”, o grupo de pesquisadores aprovou em 2018 junto ao Ministério da Saúde a construção de uma **Fábrica de Amostras de Biofármacos para Pesquisa Clínica**, a qual foi licitado em agosto de 2021, para construção no CEVAP, Campus da UNESP em Botucatu. Esta Fábrica-Escola quando em funcionamento terá capacidade de atender tanto projetos acadêmicos, quanto governamentais e privados do país e do exterior.

f) Descrição resumida da contribuição institucional.

O CEVAP/UNESP, em parceria com o Ministério da Saúde, investiram cerca de R\$ 14 milhões para a construção de uma *Contract Development and Manufacturing Organization* (CDMO) de Biofármacos, além de adquirir um liofilizador em escala piloto para área limpa com capacidade para 1.650 *vials*, no valor de R\$ 1,15 milhões.

O funcionamento da CDMO será viabilizado por meio de contrato de prestação de serviços que irão desde o desenvolvimento de novos candidatos até a fabricação dos lotes pilotos para os ensaios pré-clínicos e clínicos. Isso permitirá que empresas farmacêuticas terceirizem estas etapas do negócio, minimizando o investimento preparando para a escalabilidade, permitindo então, que as “*Big Pharma*” se concentrem na descoberta e na comercialização de novos medicamentos.

Por apresentar uma estrutura enxuta e focada, será comercialmente competitiva, atuando em conformidade regulatória, com flexibilidade na capacidade de produção e cumprimento dos prazos. Assim, será necessário que a CDMO-CEVAP/UNESP cumpra as boas práticas de fabricação de seus clientes e de acordo com órgãos reguladores, tais como a ANVISA, FDA, EMA entre outros.

Plano de Pesquisa e descrição de sua relevância científica

Introdução

Projetos H3 ou Horizonte 3 são baseados em ideias e soluções revolucionárias que não sabemos se irão ter sustentabilidade desejada. No entanto, é um experimento prototipado e conceitual, que aborda algo que nem foi criado ainda, mas que poderá ser uma necessidade futura.

Assim, esta proposta foi desenvolvida basicamente no princípio conceitual de que as atividades serão conduzidas de acordo com as normas de um projeto H3. Trata-se, portanto, de privilegiar tecnologias e/ou produtos que já possuam uma adequada fundamentação teórica e científica de investigação, de forma a possibilitar a sua aplicação prática ao mercado consumidor e na geração efetiva de produtos. O seu foco é fornecer soluções para os problemas atuais do Estado de São Paulo, com resultados que possam ser estendidos para outras regiões do país. Além disso, a proposta segue os indicadores técnico-científicos fundamentais delineados na atual literatura internacional. Nesse contexto, as atividades serão conduzidas por uma equipe de pesquisadores renomados, com experiência comprovada na geração de produtos biotecnológicos, na realização de ensaios pré-clínicos e clínicos validados pela ANVISA, bem como na transferência de tecnologia e no registro pelas agências sanitárias.

A proposta também foi construída com base no requisito fundamental de que há interesse comercial baseado nos resultados esperados, seja para aprimorar os processos e produtos atuais, seja como meio de geração de novas oportunidades. A existência de fontes potenciais de matéria-prima e informações suficientemente qualificadas e amplamente experimentadas sobre tecnologias e processos de transformação a serem aqui aplicados, também foram aspectos básicos considerados para a escolha das tecnologias e dos produtos apresentadas na proposta.

Os biofármacos tem revolucionado o tratamento de várias doenças, como câncer, diabetes, distúrbios genéticos e doenças reumáticas. O potencial que esse segmento de mercado representa para a indústria farmacêutica é crescente, no entanto a fabricação dessas substâncias é cara e demanda mão de obra qualificada, além de plantas específicas para sua produção. No Brasil, os custos dos biofármacos estão aumentando, representam a maior parcela do orçamento do SUS e a dependência externa é crescente. O governo tem investido em PPPs por meio de políticas emergenciais, no entanto existem riscos para a importação de tecnologia desatualizada, além da possibilidade da transferência não ser efetiva, resultando na manutenção das importações para suprir a demanda. Para alterar essas condições, é necessário reforçar o investimento em recursos humanos e em P&D locais. Estas ações garantirão que o domínio tecnológico brasileiro, que vem se expandindo anualmente, tenha a possibilidade de introduzir melhorias tecnológicas e ser independente na geração de novas tecnologias.

a) Problema a ser resolvido (impacto social e econômico para SP)

Com cerca de 210 milhões de habitantes, o Brasil tem o sétimo maior mercado farmacêutico do mundo. Previsões da *Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa* (Interfarma) mostram que o Brasil pode chegar à 5ª posição do *ranking* até o ano de 2023, caso consiga superar alguns obstáculos, entre eles o acesso a tratamentos mais modernos para doenças tropicais negligenciadas, além das complexas como câncer, diabetes, hipertensão e neurodegenerativas (1).

Ainda assim, o país é extremamente dependente da importação de insumos e tecnologia no setor. Isso é resultado de décadas de políticas de incentivo à mera reprodução em vez do estímulo ao domínio do processo produtivo. Mais de 90% de todos os medicamentos acabados e princípios ativos de genéricos são importados. Estes provêm fundamentalmente da China e da Índia. Não à toa a União resolveu, logo no início da pandemia, zerar a alíquota da importação de produtos de combate ao coronavírus, ratificando a fragilidade da indústria brasileira no que diz respeito à produção de fármacos (2).

O brasileiro gastou mais de R\$ 120 bilhões nas farmácias no ano passado, conforme dados da Febrifar (Federação Brasileira das Redes Associativistas e Independentes de Farmácias). Por isso, a indústria farmacêutica é um setor estimulado financeiramente por empresas, BNDES, Finep (agência pública financiadora de estudos e projetos) e pela lei do bem — que concede incentivos fiscais às companhias que investem em inovação (2).

Apesar do grande avanço na produção, principalmente de genéricos, na prática, não há progresso equivalente no desenvolvimento de novidades nem pela indústria nem pelo governo. O que ocorre é uma defasagem em P&D (Pesquisa e Desenvolvimento) que deixa de lado o estudo aplicado e a inovação industrial capazes de propiciar a produção doméstica de medicamentos mais sofisticados como os biofármacos, aí incluídas as vacinas (2). A burocracia, distância entre universidades e iniciativas privadas, falta de investimentos são alguns dos motivos pelos quais a inovação não deslança como deveria no País. A saúde é um sistema articulado, interdependente, em que as pesquisas devem estar relacionadas à indústria. O País precisa desenvolver uma estratégia que fortaleça a capacidade produtiva e o aprimoramento da assistência farmacêutica (3).

Nos anos 1980, o Brasil produzia 55% dos insumos farmacêuticos consumidos no país. Hoje, esse percentual caiu para 5%, segundo dados da Abiquifi (Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos) (4). Este cenário nacional dos últimos 40 anos mostra que o Brasil andou na contramão dos países desenvolvidos. O setor farmacêutico é um dos que mais investe em pesquisa e desenvolvimento no mundo. Foram dedicados US\$ 172 bilhões em 2018 (R\$ 718 bilhões) – número que deve chegar a US\$ 204 bilhões em 2024 (R\$ 852 bilhões). Os elevados investimentos se justificam pelo risco da inovação e pela necessidade de novas terapias (4).

Por outro lado, caminhamos a passos largos no que tange o consumo de medicamentos por aqui. Pela primeira vez o mercado farmacêutico brasileiro, que engloba as vendas de todos os laboratórios instalados no Brasil, ultrapassou a marca de R\$ 100 bilhões em 2019, chegando a R\$ 102,8 bilhões (Figura 1). O valor representa um crescimento de 11,4% em comparação ao ano anterior (5). Caso fossem apresentados de maneira isolada, estes números seriam impressionantes, porém estão contribuindo para aumentar ainda mais o déficit da balança comercial brasileira em saúde, devido às questões já abordadas anteriormente.



Figura 1. Crescimento do mercado farmacêutico brasileiro (2015-2019). (5)

Por fim, o domínio de alguns nichos será imprescindível para o Brasil não continuar refém do mercado e das demandas sociais de outras nações. O Brasil já tem uma forte base científica instalada nas universidades e centros de pesquisa públicos e privados, capacitados para dar suporte a um projeto nacional nesta área; e uma boa base industrial com empresas nacionais e multinacionais.

Desta maneira, este projeto de pesquisa pretende estabelecer no Estado de São Paulo, um Centro para a Pesquisa e o Desenvolvimento de medicamentos biológicos a partir de candidatos já amplamente validados por pesquisas básicas, que possam ser prototipados e fabricados em lotes para ensaios clínicos e pré-clínicos. Esta fase final estará suportada pela *Fábrica de lotes pilotos de biomedicamentos* já em construção em nossa Universidade, bem como, pela Unidade de Pesquisa Clínica – Upeclin (<https://www.fmb.unesp.br/#!/upeclin>) já em pleno funcionamento e operação há mais de uma década em nosso campus.

IMPACTOS E RESULTADOS ESPERADOS

O presente projeto de pesquisa é liderado por pesquisadores que já ultrapassaram o "Vale da Morte" existente entre as pesquisas acadêmicas e aquelas que geram tecnologias acessíveis à sociedade, seja como produtos ou ainda serviços. Neste sentido podemos destacar a criação e o desenvolvimento de dois bioprodutos a saber: o *Biopolímero de Fibrina* (6) e o *Soro Antiapílico* (7).

Estes dois biofármacos já venceram as etapas dos ensaios clínicos de fase II com anuência da ANVISA, estando muito próximos de chegar às prateleiras das farmácias e, portanto, aos consumidores, pois já tiveram as suas patentes/propriedade intelectual licenciadas pela Universidade para empresas para a realização de ensaios clínicos de fase III e posterior registro na ANVISA.

Outro projeto tecnológico inovador e com enorme impacto social desenvolvido pelo grupo de pesquisadores proponente, que seguiu o mesmo caminho é o "*Ecare-sentinela*". Trata-se de um sistema de telemedicina para consulta e acompanhamento médico não presencial, por meio de uma equipe multidisciplinar constituída de médicos, farmacêuticos, biomédicos, enfermeiros, psicólogos, entre outros. Este sistema, que devido à Pandemia foi direcionado para o combate específico à COVID-19, encontra-se em pleno funcionamento e disponível para todos os 25 municípios onde a UNESP possui um campus no Estado de São Paulo. O endereço eletrônico desta plataforma é: <https://www.ecaresentinela.com.br/>

Baseado em toda esta expertise adquirida ao longo de décadas, espera-se para os medicamentos candidatos selecionados para este projeto, que tenham durante a vigência do projeto, protótipos farmacêuticos preparados para a realização de ensaios pré-clínicos e se aprovados, já com lotes validados para ensaios clínicos. Toda a propriedade intelectual será tratada como "*segredo industrial*" durante o seu desenvolvimento garantido por meio de "Termo de Sigilo e Confidencialidade" assinado por todos os participantes e instituições envolvidas para então ser compartilhada e patenteada por um dos parceiros comerciais (públicos ou privados) do próprio projeto ou ainda por terceiros.

As publicações científicas serão, portanto, apenas consequência desta jornada, e serão concretizadas em momento oportuno para que a propriedade intelectual gerada não caia em domínio público.

ESTADO DA ARTE

O uso de biofármacos data do século 19 e, dentro de 5 a 10 anos, estima-se que 50% de todos os medicamentos em desenvolvimento serão biofarmacêuticos, que incluem proteínas recombinantes obtidas por meio do processo de fermentação microbiana. Na década de 1980, a indústria biofarmacêutica experimentou um crescimento significativo na produção e aprovação de proteínas recombinantes, como interferons (IFN) e hormônios de crescimento. A produção de biofármacos, conhecida como bioprocessos, envolve uma ampla gama de técnicas (8).

Os biofármacos são principalmente proteínas recombinantes terapêuticas obtidas por processos biotecnológicos. Eles são derivados de fontes biológicas, como órgãos e tecidos, microrganismos, fluidos animais ou células e organismos geneticamente modificados (9,10). Embora diferentes sistemas de expressão possam ser empregados, incluindo linhas de células de mamíferos, insetos e plantas, novos avanços tecnológicos estão continuamente sendo realizados para melhorar a produção de microrganismos fermentadores de biofármacos. Estes avanços tem seu investimento justificado pelos genomas bem caracterizados, versatilidade dos vetores plasmídicos, disponibilidade de diferentes cepas hospedeiras, e pelo custo-benefício em comparação com outros sistemas de expressão (10,11).

O desenvolvimento de medicamentos é um processo extremamente complexo e caro. De acordo com o *Tufts Center for the Study of Drug Development* (<http://csdd.tufts.edu/>), pode levar aproximadamente 15 anos de intensa pesquisa desde a ideia inicial até o desenvolvimento do produto final. Estes investimentos geralmente ultrapassam US\$ 2 bilhões de dólares. No entanto, biofármacos baseados em ácidos nucleicos, como, pequenos RNA interferentes (siRNA), vacinas de DNA e terapia gênica, são estratégias muito promissoras (8).

O uso de proteínas como fármacos tem se destacado principalmente pela alta versatilidade dessas biomoléculas, que possuem diferentes papéis fisiológicos no corpo humano, incluindo catalisadores, receptores, canais de membrana, carreadores de macromoléculas e agentes de defesa celular (12,13). Algumas terapias com proteínas fornecem alta especificidade, como a substituição da proteína defeituosa de um paciente ou até mesmo suprir sua ausência (8).

O avanço no desenvolvimento de biofármacos se deu a partir de drogas desenvolvidas usando organismos vivos com a ajuda da biotecnologia ou engenharia genética. São conhecidas como produtos biológicos, biofarmacêuticos, produtos expressos de DNA recombinante, bioengenharia ou drogas geneticamente modificadas. A técnica recombinante foi desenvolvida por Cohen et al. em 1973 (14).

Após descobrir como cultivar bactérias recombinantes em escala industrial e como purificar a insulina que elas produziam, era hora de trazer a insulina recombinante ao mercado. Em 1982, o FDA aprovou o Humulin®, a insulina recombinante de Eli Lilly produzida a partir de bactérias especialmente modificadas da Genentech. Foi o primeiro medicamento desenvolvido por meio da tecnologia de DNA recombinante e um dos primeiros produtos geneticamente modificados à disposição dos consumidores.

Os biofármacos diferem das drogas sintéticas em todos os aspectos. As diferenças entre essas duas categorias de drogas incluem a natureza do produto, a fonte do agente ativo, os critérios de bioequivalência, identidade, estrutura, métodos de fabricação, composição, dosagem, formulação, manuseio, direitos de propriedade intelectual, regulamentações legais e Marketing (15).

Segundo Kishore & Krishan, 2009 (16), os passos que envolvem o processo de produção de produtos recombinantes estão descritos na Figura 2.



Figura 2. Etapas estão envolvidas na produção de produtos recombinantes (16).

A pureza do ingrediente ativo em uma droga farmacêutica e a composição do produto final podem ser verificadas com relativa facilidade. A situação é diferente para os biofarmacêuticos. Devido às diferenças biológicas entre os sistemas de expressão e as condições do processo de fabricação aplicado, pode ocorrer certo grau de variabilidade, mesmo entre diferentes lotes do mesmo produto (17). Portanto, as variações de lote para lote devem ser monitoradas para garantir o desempenho dentro de uma faixa específica. As propriedades dos ingredientes farmacêuticos ativos em biofármacos, além de sua estrutura primária (por exemplo, a sequência de aminoácidos), dependem significativamente do método de fabricação (18,19).

Quando buscamos os sistemas para a produção de biofármacos, ao contrário dos medicamentos sintéticos, os ingredientes farmacêuticos ativos em biofármacos incluem proteínas recombinantes e ácidos nucleicos. Atualmente, a grande maioria dos biofármacos comercialmente disponíveis contém proteínas recombinantes como seu ingrediente farmacêutico ativo. Essas proteínas são produzidas em sistemas procarióticos, principalmente *Escherichia coli*, ou sistemas eucarióticos baseados em fungos (*Saccharomyces cerevisiae* e *Pichia pastoris*), células de mamíferos ou linhagens de insetos. O uso de sistemas de expressão livres de células (sistemas *in vitro*), que facilitam muito a modificação das condições de síntese, também tem sido estudado (20).

A produção de biofármacos em cada um dos sistemas mencionados anteriormente apresenta vantagens e desvantagens. Por essas razões, diferentes sistemas de expressão são utilizados com base nas propriedades específicas de uma determinada proteína recombinante. Diante deste fato, as metodologias a serem utilizadas no desenvolvimento dos produtos propostos por este projeto, encontram-se detalhadas em cada um dos sub-projetos individualmente em anexo.

Atualmente, a indústria que consiste no desenvolvimento, fabricação e comercialização de produtos biofarmacêuticos é uma indústria multibilionária. Ou seja, a terapia com biofármacos é cara. Devido a este fato, o desenvolvimento desta tecnologia é estratégico e visa minimizar a dependência internacional do país, além de diminuir o custo destes medicamentos para nosso Sistema Único de Saúde (SUS) e amenizar a crescente “subordinação econômica do país”. Atualmente isto impacta negativamente e de maneira crescente a nossa balança comercial de insumos para a saúde. Além disso, a nossa missão é tornar acessível estes medicamentos à população. O mercado biofarmacêutico global deve representar US \$ 916,75 milhões até 2027 (21) como mostra a Figura 3).

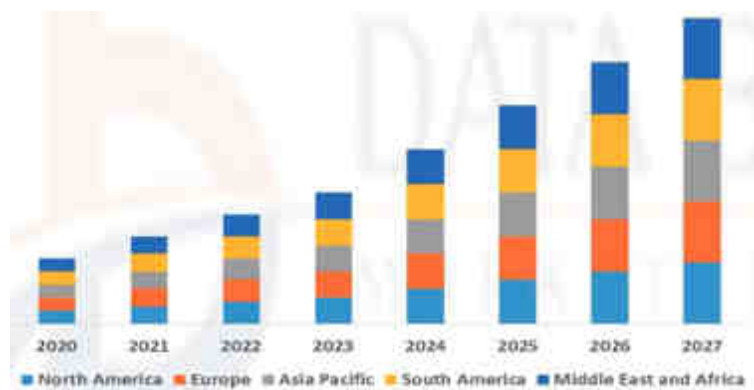


Figura 3. Mercado biofarmacêutico global (2020-2027). (21)

Como as proteções de patentes de muitos dos biofármacos mais vendidos expirarão em breve, parece lógico prever a introdução de um número significativo de biossimilares, que serão seus equivalentes. Portanto, preparar o parque tecnológico-industrial brasileiro para estas oportunidades é urgente. Uma grande vantagem do uso de biomedicamentos é que eles oferecem terapias específicas e direcionadas ao invés de apenas tratamento sintomático. Em muitos casos, eles facilitaram o tratamento de doenças até então incuráveis.

É justamente neste sentido que apresentamos o presente projeto, pois a COVID-19, apesar de inúmeras vacinas já desenvolvidas e aplicadas na população, é uma doença “misteriosa” que ainda não possui alternativa terapêutica específica comprovada. Novas variantes do SARS-COV2 virão, talvez apenas daqui a 10 anos ou quiçá no mês seguinte. Assim, este projeto tem sua importância justificada, pois o benefício que trará será muito maior do que o investimento realizado, mesmo sem contar os ganhos indiretos com sua implantação.

PLANO DE PESQUISA

O presente projeto visa desenvolver moléculas candidatas já amplamente estudadas, a fim de produzir protótipos validados com o objetivo de realizar ensaios pré-clínicos e clínicos. Para o desenvolvimento de produtos de origem biotecnológica, faz-se necessário apoiar-se em ciência consolidada e não apenas em ciência especulativa. A inovação é sempre especulativa, embora ela possa se consolidar desde que a reprodutibilidade seja comprovada. Assim, a decisão na escolha de candidatos expoentes oriundos de cada grupo de pesquisa participante baseou-se na ampla experiência prévia desses pesquisadores, bem como, no amplo conhecimento da caracterização e dos mecanismos envolvidos.

Para a realização do estudo, contaremos com a infraestrutura disponibilizada pelo CEVAP-UNESP, além de diversas outras instituições colaboradoras, inclusive do exterior. As principais atividades a serem desenvolvidas pelas instituições participantes estão listadas a seguir na seção “Parcerias e ações” do plano de pesquisa.

Os produtos a serem desenvolvidos neste projeto serão os seguintes:

- A)** Selante de Fibrina 2.0 a partir da trombina símile (Collilaleína) recombinante associado ou não ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) recombinante
- B)** Anticorpo Monoclonal anti Sars-Cov-2

C) Desenvolvimento de Plataforma para o Diagnóstico Sorológico de Sars-Cov-2

D) Soro Anti- Sars-Cov-2 baseado em nanocorpos recombinantes

A) Selante de Fibrina 2.0 recombinante (HFSRec)

Desde a década de 1990, o Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP) da Universidade Estadual Paulista (UNESP) (São Paulo, Brasil) vem pesquisando e desenvolvendo um novo selante de fibrina. Por meio de estudos *in vitro* e *in vivo* usando diferentes aplicações e espécies animais, o selante heterólogo de fibrina (HFS) foi padronizado e consiste atualmente de um crioprecipitado rico em fibrinogênio extraído do sangue de búfalos *Bubalus bubalis* e de uma enzima semelhante à trombina (uma serina protease denominada giroxina) purificada a partir do veneno de cascavéis Sul Americanas da espécie *Crotalus durissus terrificus* (6). A ausência de produtos humanos na composição desse selante eliminou o risco de transmissão de doenças infecciosas e parasitárias veiculadas pelo sangue humano (6). Além de suas funções selante, hemostática e adesiva, este novo bioproduto também fornece uma excelente estrutura para células-tronco (*scaffold*) (22-24) e pode ser usado como um sistema de liberação de drogas (*drug delivery system*) (25,26).

Estudos pré-clínicos em animais demonstraram que o HFS tem baixa toxicidade e não é mutagênico (23). O ensaio clínico realizado em seres humanos (6) mostrou tratar-se de um produto seguro, não imunogênico e com eficácia promissora. Este ensaio fase I/II foi realizado em 40 pacientes com úlceras venosas crônicas que comprovou a segurança de acordo com as dosagens propostas (Figura 4). Não houve eventos adversos sistêmicos relacionados ao produto, enquanto os poucos eventos adversos locais foram de intensidade leve e moderada. Em relação à imunogenicidade, observou-se que não houve produção significativa de anticorpos neutralizantes (IgM e IgG) nem anticorpos não neutralizantes (IgA e IgE) contra o produto investigacional (6).



Figura 4: (A) Embalagem de selante heterólogo de fibrina com os três frascos. Frasco do diluente (faixa branca) contendo 0,6 mL de cloreto de cálcio; Frasco da fração 1 (faixa vermelha) contendo 0,4 mL de serina protease extraída do veneno de *Crotalus durissus terrificus*; Frasco da fração 2 (tarja preta) contendo 1 mL de crioprecipitado rico em fibrinogênio e fatores de coagulação extraídos de bubalinos. (B) Aplicação do produto investigacional no leito ulcerado. Conector em Y usando duas seringas (em detalhe) com 1 mL de

cada componentes. (C) Detalhe da rede de fibrina aderida à úlcera. (D) Cobertura do leito da úlcera com gaze embebida em ácidos graxos essenciais e bota de Unna protetora (6).

A presente proposta inova e avança no desenvolvimento deste produto versátil e único no mundo, pois visa a produção de um novo Selante de Fibrina 2.0 a partir de uma enzima trombina-símile recombinante da peçonha de *Crotalus durissus collilineatus*, bem como o desenvolvimento de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) também recombinante da peçonha de *Crotalus durissus terrificus* (Cdt). Estes dois componentes recombinantes serão adicionados ao crioprecipitado extraído de bubalinos objetivando a formação de novos vasos a fim de acelerar a reparação tecidual e a cicatrização das feridas.

A substituição da gioxina, enzima trombina-símile nativa purificada do veneno de Cdt, por uma enzima recombinante proporcionará o escalonamento comercial do Selante de Fibrina 2.0, já que não dependerá mais para sua produção, do recurso finito que é o veneno da cascavel Sul Americana.

A Colineína-1, uma SVTLE de 29,5 kDa da peçonha de *Crotalus durissus collilineatus*, foi expressa de forma recombinante (rColineína-1) utilizando a levedura *Pichia pastoris*, com integridade funcional e estrutural. Ambas as formas nativa e recombinante clivam preferencialmente a cadeia A α do fibrinogênio (27,28) produzindo um robusto coágulo contendo a rede de fibrina. A associação do Selante 2.0 recombinante com um fator de crescimento que proporcione a aceleração da regeneração tecidual é uma estratégia inovadora, bastante ousada e promissora por parte do nosso grupo de pesquisa.

Os VEGFs têm um papel importante na cicatrização de feridas por promoverem a angiogênese e migração de células endoteliais (HUANG et al., 2012). Dessa forma, VEGFs são moléculas promissoras (candidatas) para serem utilizadas como adjuvantes em formulações para cicatrização de feridas. No caso dos VEGF-Fs sua atividade como cicatrizante ainda não foi descrita e, devido a sua alta similaridade com os VEGFs endógenos parece ser uma molécula promissora nesse quesito também (29).

O plano de pesquisa deste subprojeto, bem como a sua metodologia detalhada encontra-se no **SUBPROJETO 4** em anexo.

B) Anticorpos Monoclonais anti SARS-COV-2

Os anticorpos monoclonais contra SARS-CoV-2 têm potencial para serem usados na prevenção e no tratamento destas infecções. Os benefícios já foram demonstrados em modelos animais para os anticorpos monoclonais SARS-CoV e MERS-CoV. Acredita-se que a maioria das pessoas em recuperação da infecção por SARS-CoV-2 gere uma resposta imune celular e humoral eficiente contra o vírus (30).

O genoma SARS-CoV-2 codifica quatro proteínas estruturais principais, a saber: *spike* (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N), bem como proteínas não estruturais e acessórias. A proteína *spike* é dividida em duas subunidades, S1 e S2, que modulam a adesão e a invasão da célula hospedeira. Por meio de seu domínio de ligação ao receptor (RBD), a S1 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da célula hospedeira; iniciando uma mudança conformacional em S2 que resulta na fusão do vírus com a membrana da célula hospedeira culminando com a internalização do mesmol (31). Os anticorpos monoclonais, cujo alvo específico é a proteína *spike*, demonstraram proporcionar um benefício clínico importante no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 (conforme discutido a seguir). Os dados preliminares sugerem que os anticorpos monoclonais podem desempenhar papel importante na prevenção da infecção em contatos domiciliares de pacientes infectados (32) e durante surtos em instalações de vida assistida tanto

nos residentes, quanto no *staff* de enfermagem (33). A Figura 5 mostra o mecanismo de ação de anticorpos monoclonais frente a uma infecção viral e realce dependente de anticorpos.

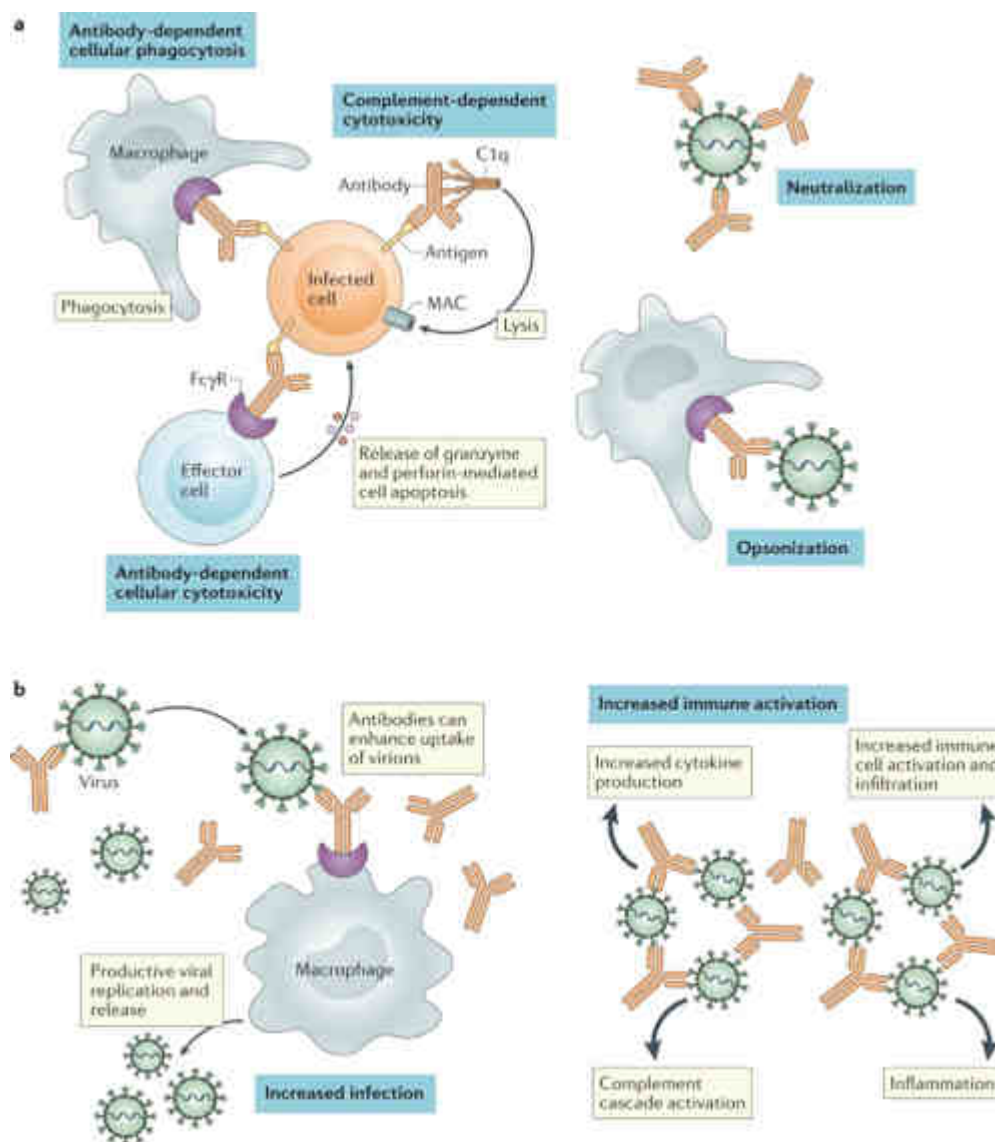


FIGURA 5: Processo de ADE e seu impacto potencial durante a infecção por síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) **a)** Os anticorpos monoclonais podem interferir diretamente na patogênese viral de diversas maneiras. Em primeiro lugar, a ligação de um anticorpo neutralizante ao vírion pode prevenir a ligação e / ou fusão à célula alvo. Além disso, a ligação do anticorpo opsoniza os vírions ou células infectadas facilitando a fagocitose. Se as proteínas virais forem intercaladas nas membranas das células-alvo durante a saída viral, os anticorpos monoclonais podem facilitar a morte das células-alvo por meio da fixação do complemento e da ativação do complexo de ataque à membrana (MAC) ou citotoxicidade dependente de anticorpos. Esses mecanismos podem resultar em apoptose ou necrose da célula infectada. **b)** Em alguns casos, a opsonização de um vírion pode facilitar a patogênese viral em um processo denominado "aumento dependente de anticorpo" (ADE). ADE pode ocorrer por meio de dois mecanismos distintos. Em primeiro lugar, os anticorpos específicos do patógeno podem aumentar a infecção por meio da captação e replicação viral em células imunes que expressam o receptor Fcγ (FcγR). Em segundo lugar, o ADE pode ser mediado por meio da ativação imune aumentada por funções efetoras mediadas por Fc ou formação de complexo imune (34).

Atualmente já existem três produtos baseados em anticorpos monoclonais anti-Sars-CoV-2 com Autorização de Uso Emergencial (EUAs) da *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com COVID-19 com quadro clínico de leve a moderada gravidade e não hospitalizados. Esses produtos são:

- **Bamlanivimabe + Etesevimabe:** são anticorpos monoclonais neutralizantes que se ligam a epítomos diferentes, mas sobrepostos, na proteína de pico RBD do SARS-CoV-2. No estudo em andamento de fase II / III (NCT04427501), foram testados adultos com sintomas leves a moderados de COVID-19 dentro de 3 dias de um primeiro esfregaço nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 com excelentes resultados e diminuição do tempo de internação (35,36).
- **Casirivimab + Imdevimab:** Estes são anticorpos monoclonais humanos recombinantes que se ligam a epítomos não sobrepostos da proteína de pico RBD de SARS-CoV-2. Um ensaio clínico controlado por placebo de fase I / II / III em andamento (NCT04425629) está investigando a segurança e a eficácia de uma única infusão (37).
- **Sotrovimab:** Este anticorpo monoclonal foi originalmente identificado em 2003 a partir de um sobrevivente do SARS-CoV. Tem como alvo um epítipo no RBD da proteína *spike* que é conservada entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 (38).

As variantes de SARS-CoV-2, que emergem rapidamente, colocam em risco as contramedidas baseadas em anticorpos. Devido a este fato, a construção de uma biblioteca faz-se necessária. Empresas como Vir Biotechnology, AbbVie, AstraZeneca, Regeneron e Lilly tem desenvolvido painéis de anticorpos monoclonais (mAbs) contra as variantes SARS-CoV-2 (39). Entendemos, portanto, que, o Brasil não pode ficar refém destas *Big Pharmas* e o desenvolvimento de produtos baseados nesta tecnologia será estratégico para o país haja vista que ninguém sabe como esta pandemia vai evoluir nos próximos tempos.

Assim, o investimento nessa tecnologia para nosso país é estratégico no combate à Pandemia de COVID-19. O plano de pesquisa deste subprojeto, bem como a sua metodologia detalhada encontra-se no **SUBPROJETO 7** em anexo.

C) Desenvolvimento de Plataforma para o Diagnóstico Sorológico de Sars-Cov-2

Devido ao fato de que, até o presente momento não há tratamento eficaz contra o Sars-Cov-2, aliado ao fato de que os programas de vacinação ainda se encontram em fase inicial e experimental de implementação para conter o avanço e a disseminação desta virose, estudos visando o desenvolvimento de melhores metodologias para vigilância epidemiológica são considerados estratégicos e urgentes para a Saúde Pública brasileira.

O monitoramento da circulação de patógenos virais é muito importante para que os órgãos de saúde pública possam responder rapidamente. Desse modo, o desenvolvimento deste projeto é extremamente estratégico para o Estado de São Paulo pois propõe desenvolver um ensaio *in house* de ELISA para determinar anticorpos séricos contra antígenos recombinantes definidos a partir da proteína Spike (S) em amostras de indivíduos infectados, doentes e/ou vacinados contra o SARS-Cov-2. Esta abordagem fornecerá uma análise aprofundada dos perfis imunológicos de indivíduos infectados versus não infectados correlacionando com o resultado da vacinação, revelando o perfil sorológico por triagem.

Os testes baseados em ácido nucléico para detecção do vírus durante a fase aguda estão em uso mundo afora (40). No entanto, o desenvolvimento de ensaios sorológicos eficientes é essencial para a determinação de exposição prévia tanto para infecção natural quanto para vacinados. Os ensaios sorológicos são necessários para realizar pesquisas sorológicas com o objetivo de determinar a taxa real de infecção e a taxa de mortalidade em uma determinada população. Além disso, são úteis para caracterizar em detalhes a resposta imune ao vírus de forma qualitativa e quantitativa. Os ensaios sorológicos também são de uso prático imediato (41). Eles podem ser usados para identificar indivíduos que foram infectados (incluindo casos graves, leves e assintomáticos) e que agora estão potencialmente imunes.

Testes sorológicos podem ser usados para determinar avaliações individuais e populacionais mais precisas de exposição anterior ao SARS-CoV-2; melhorar nossa compreensão do grau em que a imunidade é transmitida em situações de exposições subsequentes; e quantificar a resposta imune a vacinas. Por exemplo, profissionais de saúde imunes após os programas de vacinação poderiam potencialmente cuidar de pacientes COVID-19 com risco mínimo para eles próprios, seus colegas e outros pacientes. Um ensaio sorológico é fundamental para identificar um determinado perfil de resposta imune humoral correlacionado com eficiência de vacinação e assim correlacionar com proteção.

Assim, expressar e purificar o(s) antígeno(s) necessário(s) em sistema de expressão em células de mamíferos, permitirá também otimizar um ensaio de ELISA já utilizado pelo do Centro de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz em São Paulo. Este projeto apresenta profunda vinculação com o Plano Estadual e Nacional de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo.

Este projeto impactará positivamente na geração de insumos para os testes diagnósticos feitos no Brasil, pois os custos com a compra dos antígenos são astronômicos. Além disso, tornará o Instituto Adolfo Lutz autônomo, permitirá o desenvolvimento de uma tecnologia 100% nacional no diagnóstico da COVID-19, diminuindo a dependência de insumos importados, e ainda será uma fonte de receita futura para a Instituição, pela distribuição aos órgãos interessados. Já existe uma capacidade instalada de produzir 20 mg por litro, o que teoricamente, levando em conta nossa capacidade de produção, o Instituto deixará de gastar 2 milhões de reais nestes insumos de maneira imediata. Assim, consideramos estratégico seguir neste objetivo de produção de insumos. Além disso, ressaltamos que por causa da pandemia mesmo tendo a capacidade de compra, está ocorrendo falta desses antígenos em curto período de tempo no mercado internacional.

O uso da metodologia impactará sensivelmente na dinâmica clínica tornando-se menos invasiva, de maior facilidade técnica, sem necessidade de instrumentos sofisticados, mais rápida para a caracterização de contato prévio do vírus e/ou imunidade. Por todas essas características, a possibilidade de suporte na testagem das populações vacinadas, recomendação central da OMS no combate a pandemia, será facilitada.

Por fim, esta metodologia implantada no Instituto Adolfo Lutz dará suporte no diagnóstico das alterações imunológicas em crianças com síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (*multisystem inflammatory syndrome in children – MIS-C*) relacionada à Covid-19.

O plano de pesquisa deste subprojeto, bem como a sua metodologia detalhada encontra-se no **SUBPROJETO 6** em anexo.

D) Soro Anti-COVID baseado em nanocorpos recombinantes

Os nanocorpos foram descobertos no início da década de 1990s, a partir de estudos imunológicos realizados em camelídeos (camelos, lhamas, vicunhas, alpacas e guanacos). Estes animais, ao serem desafiados por um antígeno conhecido, respondem produzindo anticorpos que possuem na sua cadeia

efetora, que corresponde a fração Fab das imunoglobulinas (IgG) dos demais animais, incluindo os seres humanos, apenas as duas cadeias pesadas idênticas, e de baixo peso molecular (~ 15 kDa) denominadas VHH.

Após o seu isolamento, a caracterização e a clonagem destas cadeias VHH, este novo produto biológico foi denominado de nanocorpos ou nanoanticorpos. Estes têm inúmeras vantagens em relação aos anticorpos tradicionais, a saber: tem rápido *clearance* sanguíneo; reconhece epítomos intracelulares ocultos de difícil acesso; penetra rápido nas células e nos diversos tecidos corporais; atravessa a barreira hematoencefálica; permite elevado rendimento de expressão e produção em sistemas microbianos; tem excelente estabilidade térmica; é indicado para o tratamento de inúmeras doenças até então incuráveis; permite armazenamento e formulação dentro do preconizado pela farmacopeia; possui baixo potencial imunogênico permitindo tratamentos com doses elevadas e de repetição; permite fácil manipulação genética com elevada solubilidade, além de baixo potencial de agregação (42,43).

Os nanocorpos estão na vanguarda do tratamento de doenças consideradas incuráveis até o momento, tais como câncer de diversas etiologias, doenças auto imunes, incluindo as neurológicas, envenenamentos, e por fim as doenças infecciosas e parasitárias, especificamente as virais. Nestas, os nanocorpos podem atuar ao menos em três etapas da infecção: inibindo a ligação do epítomo viral ao receptor da célula humana; bloqueando a incorporação do DNA/RNA viral ao material genético da célula hospedeira; e por fim bloqueando o encapsulamento viral impedindo sua replicação final e liberação a partir da membrana celular. Devido a estas características versáteis podem ser administradas na forma de spray nasal, além das vias tradicionais entre elas a intramuscular e/ou a intravenosa. Assim, são utilizados tanto para prevenção, quanto para o tratamento de doenças infecciosas, em especial as virais, que evoluem gravemente levando o paciente ao óbito.

Desta maneira pretende-se implantar uma plataforma robusta e flexível para o desenvolvimento de nanoanticorpos (Ncs) para o tratamento de infecções causadas pelo novo coronavírus Sars-CoV-2. Também estão inclusos no projeto a realização dos ensaios pré-clínicos visando a preparação de protótipos para os ensaios clínicos futuros. Além disso, esta plataforma poderá ser aplicada para produzir futuramente, nanocorpos para o tratamento das viroses respiratórias emergentes, arbovírus e toxinas animais.

A Figura 6 representa a produção dos nanocorpos recombinantes.

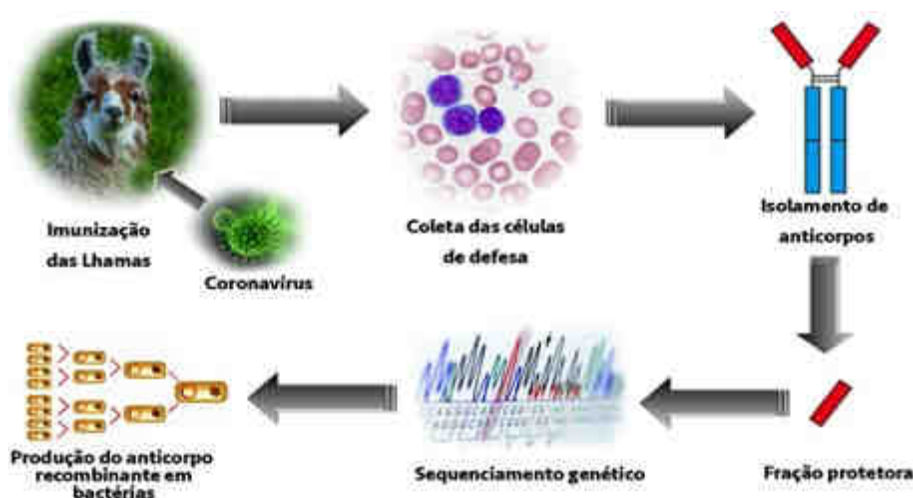


Figura 6: Produção de nanocorpos recombinantes

Os nanocorpos possuem qualidades peculiares que os tornam candidatos privilegiados para o desenvolvimento de um tratamento eficaz contra a pandemia causada pelo novo coronavírus. Este novo produto biológico oferecerá alternativas tanto de profilaxia, quanto de tratamento, quer seja prevenindo a infecção, quer seja amenizando a gravidade desta contribuindo para salvar vidas. Isto só será possível graças às inúmeras vantagens que estes biológicos têm em relação aos tratamentos convencionais.

Ao usar esta estratégia juntando uma equipe multidisciplinar e multistitucional, mesclando capacidades acadêmicas e técnicas de produção industrial, acrescida da terceirização de algumas etapas do projeto, diminuimos custos, aumentamos a sua reprodutibilidade e a qualidade, e avançamos em menos tempo para o desenvolvimento de um protótipo candidato que atenda às exigências da agência regulatória Anvisa para o início dos ensaios clínicos.

Além dos nanocorpos estarem na vanguarda das atuais indicações clínicas para o tratamento das mais diversas doenças, incluindo as virais emergentes, o time candidato ao desenvolvimento deste novo produto tem experiência prévia no desenvolvimento de biológicos, é multidisciplinar e multistitucional, tem competência agregadora e capacidade reconhecida para administrar o trabalho de dezenas de pesquisadores focados numa missão específica e por último capacidade comprovada em administrar projetos de grande envergadura.

O plano de pesquisa deste subprojeto, bem como a sua metodologia detalhada encontra-se no **SUBPROJETO 1** em anexo.

PARCERIAS E AÇÕES

O Plano de Pesquisa também deve mostrar como o desenvolvimento de Parcerias e ações daí derivadas contribuirão para o avanço da pesquisa e o atingimento dos objetivos.

- **CEVAP-UNESP**

O Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP) é uma Unidade Complementar de Pesquisa Translacional da UNESP e foi constituído por pesquisadores provindos de cinco Unidades Universitárias, a saber: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu (FMVZ), Instituto de Biociências de Botucatu (IBB), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCFAR) e Instituto de Biociências de Rio Claro (IBRC). O CEVAP irá sediar o "CENTRO DE CIÊNCIA TRANSLACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS".

A equipe do CEVAP trará ao projeto a experiência adquirida no desenvolvimento de seus dois bioprodutos (Selante de Fibrina e Soro Antiapílico) que foram desde a prospecção das moléculas de interesse, o desenvolvimento de seu protótipo, aprovação ética e regulatória (CONEP e ANVISA), e os ensaios pré-clínicos e clínicos de fase I/II validados e publicados.

Assim possuímos manejo de serpentes em cativeiro validado e autorizado pelo IBAMA, laboratórios de cultura celular, proteômica clínica humana e animal, bioquímica e imunologia que integrará a rede de pesquisa formada por este projeto, além dos Programas de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e também de Doenças Tropicais em colaboração com a Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Saiba mais em: <https://youtu.be/CPcs4ity-Uw>

- **Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FCFRP-USP)**

A (FCFRP-USP) já formou 4.215 farmacêuticos, 879 mestres e 615 doutores em seus três (3) programas de pós-graduação, a saber: Biociências e Biotecnologia; Ciências Farmacêuticas; e Toxicologia.

Atualmente possui dois (2) Projetos do Edital de Apoio a Projetos Integrados de Pesquisa em Áreas Estratégicas (PIPAE-PRP):

- 1) "Filmes estimulados eletricamente para o tratamento de feridas crônicas e do envelhecimento" - Renata Fonseca Vianna Lopez
- 2) "Produção de anticorpo recombinante humano antitumoral e construção de um sistema de liberação dirigida de fármacos para adenocarcinomas".

Possui seis (6) Centrais Multiusuários: (1) Central de Espectrometria de Massas de Micromoléculas Orgânicas (CEMMO); (2) Centro de Excelência em Metalômica Aplicada a Estudos de Saúde Populacional (CEMAESP); (3) Centro de Excelência em Quantificação e Identificação de Lipídeos (CEQIL); (4) Laboratório Multiusuário de Sequenciamento de Ácidos Nucleicos (LMSeq); (5) Laboratório de Imagens de Alta Resolução e Estudos Celulares (LIAREC); (6) Central Multiusuário de Purificação e Sequenciamento de Proteína e Síntese de Peptídeo (PuSeSin). Possui diversos convênios internacionais e projetos temáticos na FAPESP. Tem hoje 53 Pesquisadores com Bolsa de Produtividade CNPq. 1A: 6; 1B: 6; 1C: 7; 1D: 7; 2: 27.

- **Instituto Adolf Lutz (IAL)**

O IAL atua na promoção da saúde no Estado de São Paulo. Como Laboratório Central de Saúde Pública, credenciado pelo Ministério da Saúde, juntamente com seus doze Laboratórios Regionais, sediados em municípios estratégicos do Estado, lidera as ações de vigilância sanitária, epidemiológica e ambiental. Atua ainda na fronteira do conhecimento, desenvolvendo projetos científicos multidisciplinares, com colaboração internacional, nas áreas de Ciências Biomédicas, Bromatológicas e Químicas. É reconhecido internacionalmente por sua competência para responder às ocorrências em sua área de atuação, tendo sido credenciado pelo Ministério da Saúde como Laboratório Nacional em Saúde Pública e Laboratório de Referência Macrorregional. É Centro Colaborador do Programa Conjunto FAO/OMS para monitoramento de contaminantes em alimentos. É também Centro de Referência para Controle de Qualidade Analítica de Micotoxinas e Resíduos de Pesticidas; Coordenador Nacional do Programa de Monitoramento de Matérias Estranhas em Alimentos; Centro de Referência Nacional para Diagnóstico Laboratorial da AIDS; Centro Colaborador da Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS nas áreas de arbovírus, vírus influenza e produção de imunobiológicos, e Centro Colaborador da OPAS para Culturas Celulares.

O IAL é órgão da Administração Direta da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, subordinado à Coordenadoria de Controle de Doenças, responsável pelas ações de Vigilância em Saúde, e atua de forma integrada aos demais órgãos desta Coordenadoria, o Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE, Centro de Vigilância Sanitária – CVS, Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN, Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS – CRT/AIDS.

No âmbito da Secretaria Estadual de Saúde as ações de Vigilância em Saúde são coordenadas pela Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria Estadual de Saúde (CCD/SES/SP), órgão responsável pelo controle dos agravos e doenças endêmicas e epidêmicas e outros fatores de risco que atingem a população do Estado de São Paulo. O Instituto é organizado em sub-redes por agravos/doenças ou Programas com capacidade para dar respostas imediatas a eventos endêmicos e epidêmicos e/ou novas doenças: dengue, chikungunya, zika, febre amarela, hantavirus, febre maculosa, meningites, rubéola,

sarampo, influenza/SRAG, coqueluche, tuberculose, doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose, rickettsiose, toxoplasmose, poliomielite, Paralisias Flácidas Agudas (PFA), doenças diarreicas, infecções hospitalares, AIDS e as infecções por HIV e sífilis, neoplasias entre outras Doenças de Notificação Compulsória e/ou de relevância em Saúde Pública, referidas no PES 2016-2019 no capítulo II de Perfil de Morbimortalidade do Estado de São Paulo.

No decorrer deste longo período de atuação do IAL, destaca-se o enfrentamento de problemas de saúde considerados prioritários, ocorrência de epidemias, surtos e agravos inusitados à saúde. Dentre as mais recentes podemos citar:

Em 2009, durante a pandemia de influenza A (H1N1), pesquisadores do IAL padronizaram a metodologia da PCR em tempo real multiplex para o diagnóstico rápido do novo sorotipo viral possibilitando a análise de amostras de 37.000 pacientes, com a otimização de reagentes e, conseqüentemente, redução de 66% no custo dos exames. A nova metodologia permitiu ainda a liberação de laudos em tempo hábil para administração de drogas antivirais e disponibilização de leitos para benefício da população.

Em 2014 e 2015, respectivamente, pesquisadores do IAL isolaram pela primeira vez no Brasil o vírus Chikungunya e o vírus Zika, arboviroses emergentes de importância em todo território nacional. Também nessa época esta equipe realizou o primeiro sequenciamento completo do vírus Zika, e detectou ainda a primeira transmissão transfusional por esse vírus no Brasil.

O Instituto Adolfo Lutz - IAL, Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de São Paulo, como responsável pelas análises laboratoriais para a detecção do novo coronavírus no Estado, vem atuando, desde o início de fevereiro de 2020, quando da liberação dos primeiros resultados do Brasil, à época negativos, de exames em amostras de casos suspeitos. Posteriormente, foram identificados os primeiros casos positivos de SARS-COV2 e realizado o sequenciamento tanto da cepa selvagem quanto de diversas variantes.

- **Instituto Biológico (IB)**

No Centro de Pesquisa em Sanidade Animal do Instituto Biológico destaca-se o Laboratório de Vírus de Bovídeos que possui expertises nas doenças virais que acometem os ruminantes domésticos e silvestres, de modo a desenvolver metodologias de fronteira que possam atender a cadeia produtiva animal, seja na linha diagnóstica, aplicadas nas certificações sanitárias de animais vivos, seja no material genético (sêmen e embriões) e nos bioprodutos (vacinas, por exemplo). Também se especializou em realizar o diagnóstico diferencial de doenças reprodutivas, incorporando no seu quadro de doenças, além das virais, duas parasitárias, que são a neosporose e a toxoplasmose. O Laboratório de Vírus de Bovídeos também contribui para a Saúde Pública, tendo linhas de pesquisa com zoonoses virais (estomatite vesicular e poxvirus) e toxoplasmose. Com a chegada do vírus zika no Brasil em 2016, também iniciou trabalhos de pesquisa em ruminantes, seja na avaliação de sua importância na cadeia epidemiológica em espécies animais pela padronização de métodos sorológicos e moleculares, que foram incorporados na rotina diagnóstica do LVB, seja na necessidade de certificação de linhagens celulares de insetos, por exemplo ou em pesquisa de vírus adventícios em vacinas.

O Laboratório de Vírus de Bovídeos do Instituto Biológico (LVB/IB) possui Acordos de Cooperação Internacional com Institutos de referência OIE, como Instituto Zooprofilattico Sperimentale Dell'Abruzzo y Del Molise (Teramo, Itália), Instituto Zooprofilattico Sperimentale Dell'Mezzogiorno (Salerno, Itália) e Universidade de Miyazaki no Japão com diversos projetos financiados pelo CNPq, CAPES, FAPESP, OIE entre outros. Possui ainda Acordo de Cooperação com o Centro Panamericano de Febre aftosa.

Com a pandemia do Sars-Cov-2, o LVB/IB por possuir laboratório de biossegurança nível 3, foi requisitado para colaborar no atendimento em Policiais militares e Militares da Aeronáutica de São Paulo. Para tanto, foi formalizado Acordo de Cooperação entre as duas Instituições.

Desta maneira, além do laboratório de referência para Arboviroses e outras doenças afins, tem trabalhado no desenvolvimento de produtos, kits diagnósticos e análises laboratoriais, sendo que, diversos deles encontram-se em plena comercialização.

- **Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IER)**

O Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IER) é um hospital especializado no tratamento de doenças infecciosas com atendimento 100% voltado aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) vinculado à área da administração direta da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Ao longo da sua existência sempre esteve a frente do enfrentamento das epidemias que ocorreram e ocorrem no Estado de São Paulo. Essa vocação de baluarte no atendimento das epidemias se iniciou com a sua criação para enfrentamento da varíola, passando pelas epidemias de sarampo, doença meningocócica, HIV-Aids, H1N1 a agora no enfrentamento da epidemia da Covid-19. O IER é reconhecido pela sua importância na assistência à saúde pública, bem como na formação de profissionais médicos na área de infectologia. Ao longo de sua trajetória, a instituição tem atuado também na pesquisa clínica, com desenvolvimento de projetos que vão desde ensaios clínicos até estudos de imunopatogenia de doenças infecciosas, liderados por profissionais da instituição ou em parceria com instituições nacionais e internacionais. O IER dispõe de infraestrutura para atendimento de pacientes com diferentes doenças infecciosas em nível ambulatorial, pronto socorro, enfermaria e UTI. Em consonância com uma melhor qualidade no atendimento aos pacientes com as diversas doenças infecciosas, dispõe de laboratório com equipamento suficiente para realização de técnicas sorológicas e moleculares. Recentemente o IER foi agraciado com a criação com um Núcleo de Inovação e Tecnologia, o que fomentará mais ainda a pesquisa institucional.

Durante esta pandemia de Covid-19 estão sendo realizados projetos de pesquisa no tocante ao diagnóstico sorológico e estudos de resposta imune inflamatória, em parcerias com outras instituições, tal como o Instituto Adolfo Lutz, Universidade Federal do ABC e a Universidade de São Paulo. Em decorrência do seu histórico e da importância do IER no enfrentamento de epidemias, esta instituição está apta a participação neste projeto, para realização de ensaios clínicos no que se refere a uso de biofármacos, avaliação de kits de diagnóstico de doenças endêmicas e epidêmicas como a covid-19, as arboviroses e outras epidemias que por ventura advirem.

Referências

1. Quintans R. (2021). Mercado farma mundial: em que posição o Brasil está? Revista da Farmácia. Disponível em: <https://revistadafarmacia.com.br/mercado/mercado-farma-mundial-em-que-posicao-o-brasil-esta/>. 07/09/2021.
2. Ambrosio A. (2020). Por que Brasil ainda é tão dependente de importações na área farmacêutica? Viva Bem UOL. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/06/23/por-que-brasil-ainda-e-tao-dependente-de-importacoes-na-area-farmacautica.htm>. Acessado em 07/09/2021.
3. Valécio M. (2015). Por que não há avanços no Brasil? Guia da Farmácia. Disponível em: <https://guiadafarmacia.com.br/especial/por-que-nao-ha-avancos-no-brasil/>. Acessado em 07/09/2021.
4. Santos S. (2021). Em quatro décadas, Brasil reduz de 55% para 5% capacidade de produção de insumos farmacêuticos. Folha de São Paulo. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/mercado/2021/01/em-quatro-decadas-brasil-reduz-de-55-para-5-capacidade-de-producao-de-insumos-farmacauticos.shtml>. 07/09/2021.

5. Guia 2020 Interfarma. (2021). Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/guia-2020.pdf>. Acessado em 15/08/2021.
6. Abbade LPF, et al. Treatment of Chronic Venous Ulcers With Heterologous Fibrin Sealant: A Phase I/II Clinical Trial. *Front Immunol.* 2021 Feb 23;12:627541. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.627541>.
7. Barbosa AN, et al. Single-Arm, Multicenter Phase I/II Clinical Trial for the Treatment of Envenomings by Massive Africanized Honey Bee Stings Using the Unique Apilic Antivenom. *Front Immunol.* 2021. 23; 12: 653151. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.653151>.
8. Jozala AF, et al. Biopharmaceuticals from microorganisms: From production to purification. *Braz. J. Microbiol.* 2016;47(Suppl. 1):51–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.007>
9. Valderrama-Rincon JD, et al. An engineered eukaryotic protein glycosylation pathway in *Escherichia coli*. *Nat Chem Biol*, 8 (5) (2012), pp. 434–436. <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.921>
10. Rodríguez V, et al. Design and implementation of a high yield production system for recombinant expression of peptides. *Microb Cell Fact*, 13 (2014), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-65>
11. Sekhon BS. Biopharmaceuticals: an overview. *Thai J Pharm Sci*, 34 (2010), pp. 1–19. <https://www.thaiscience.info/journals/Article/TJPS/10576336.pdf>
12. Leader B, et al. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Jan;7(1):21–39. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2399>
13. Zawaira A, et al. A discussion of molecular biology methods for protein engineering. *Mol Biotechnol.* 2012 May;51(1):67–102. <http://dx.doi.org/10.1007/s12033-011-9448-9>
14. Cohen SN, et al. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70:3240–44. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.70.11.3240>
15. Kesik-Brodacka M. Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnol Appl Biochem.* 2018 May;65(3):306–322. <http://dx.doi.org/10.1002/bab.1617>
16. Kishore and Krishan. *J Young Pharm.* 2009;1(2):141–150. <http://dx.doi.org/10.4103/0975-1483.55747>
17. Weise M, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014 Nov 20;124(22):3191–6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-06-583617>
18. Morishita M, et al. Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? *Drug Discov Today.* 2006 Oct;11(19–20):905–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2006.08.005>
19. Carter PJ. Introduction to current and future protein therapeutics: a protein engineering perspective. *Exp Cell Res.* 2011 May 15;317(9):1261–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.02.013>
20. Zawada JF, et al. Microscale to manufacturing scale-up of cell-free cytokine production—a new approach for shortening protein production development timelines. *Biotechnol Bioeng.* 2011 Jul;108(7):1570–8. <http://dx.doi.org/10.1002/bit.23103>
21. Data Bridge Market Research. (2020). Global Biopharmaceuticals Market – Industry Trends and Forecast to 2027 Disponível em: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-biopharmaceuticals-market>. 7/9/2021.
22. Gasparotto VPO, Landim-Alvarenga FC, Oliveira ALR, Simoes GF, Lima- Neto JF, Barraviera B, et al. A new fibrin sealant as a three-dimensional scaffold candidate for mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* (2014) 5 (3):78. <http://dx.doi.org/10.1186/scrt467>
23. Orsi PR, et al. A unique heterologous fibrin sealant (HFS) as a candidate biological scaffold for mesenchymal stem cells in osteoporotic rats. *Stem Cell Res. Ther.* 2017, 8, 1–14. <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0654-7>
24. Buchaim DV, et al. Unique heterologous fibrin biopolymer with hemostatic, adhesive, sealant, scaffold and drug delivery properties: a systematic review. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 25, 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0038>

25. Creste C, et al. Highly Effective Fibrin Biopolymer Scaffold for Stem Cells Upgrading Bone Regeneration. *Materials*, 13, 12, 2747, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ma13122747>
26. Venante HS, et al. Fibrin Biopolymer Incorporated with Antimicrobial Agents: A Proposal for Coating Denture Bases. *Materials* 2021;14:1618. <http://dx.doi.org/10.3390/ma14071618>
27. Boldrini-França J, et al. Expression of a new serine protease from *Crotalus durissus collilineatus* venom in *Pichia pastoris* and functional comparison with the native enzyme. *Applied Microbiology and Biotechnology* 99(23) 2015. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-015-6836-2>
28. Boldrini-França J, et al. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2019. 8;25:e147118. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-1471-18>
29. Yamazaki Y, et al. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Mol Divers*. 2006;10(4):515-27. <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-006-9027-3>
30. Marovich M, et al. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(2):131-132. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10245>
31. Jiang S, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020;41(5):355-359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>
32. O'Brien MP, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination for COVID-19 Prevention. *MedRxiv*. 2021; Preprint. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.14.21258567>
33. Cohen MS, et al. Effect of bamlanivimab vs placebo on incidence of COVID-19 among residents and staff of skilled nursing and assisted living facilities: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(1):46-55. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.8828>
34. Taylor PC, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 382–393 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
35. Chen, P. et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N. N Engl J Med* 2021; 384:229-237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>.
36. Taylor PC, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021. 21, 382–393. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
37. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. Regeneron. Disponível em: <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf>. Acessado em 07/09/2021.
38. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acessado em 07/09/2021.
39. Taylor PC, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021. 21, 382–393. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
40. Chen RE, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*. 2021;27(4):717-726. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01294-w>
41. Silva IBB, et al. Zika virus serological diagnosis: commercial tests and monoclonal antibodies as tools. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2020 18;26:e20200019. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0019>
42. Jovčevska I, et al. The Therapeutic Potential of Nanobodies. *BioDrugs* 2020. 34:11–26. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00392-z>
43. Hu Y, et al. Nanobody-based delivery systems for diagnosis and targeted tumor therapy. *Front Immunol*. 2017;8:1442. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01442>

JUSTIFICATIVA PARA O CENTRO

a) Complexidade dos problemas a serem abordados;

O processo de descoberta e desenvolvimento de biofármacos envolve a expressão de um grande número de proteínas recombinantes em elevadas quantidades e devidamente dobradas como estruturas 3D. Estas proteínas recombinantes podem ser utilizadas no tratamento de várias doenças, ou são utilizadas como uma proteína alvo para o rastreio de novos fármacos. (<https://doi.org/10.4014/jmb.1412.12079>)

De acordo com a *Food and Drug Administration Agency* (FDA), os biofármacos são moléculas complexas produzidas por um organismo vivo ou célula e são usados na medicina para substituir tratamentos curativos, corretivos ou restauradores (FDA, 2017). Os biofármacos em geral são divididos em três classes principais, a saber: proteínas terapêuticas (asparaginase, insulina, imiglucerase, entre outras), anticorpos monoclonais (mAb) tais como infliximabe e adalimumabe, além das vacinas. (<https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000217823>).

Esta tecnologia vem sendo empregada pela indústria farmacêutica de forma cada vez mais frequente na produção de novos medicamentos, sendo que um dos primeiros a ser aprovado pelo FDA nos Estados Unidos (rh insulin) pela empresa Eli Lilly há quase 40 anos, para o tratamento do diabetes, foi a Humulin®.

Atualmente existem diversos sistemas de expressão visando a produção de proteínas recombinantes tais como as leveduras, linhagens de células de mamíferos, animais transgênicos e até plantas. Além disso, avanços tecnológicos estão sendo continuamente realizados com o propósito de melhorar estes sistemas a fim de aumentar o rendimento e abranger novas moléculas alvo.

b) Escala e duração das atividades de pesquisa a serem realizadas;

A participação no mercado de medicamentos biológicos está aumentando ano a ano. As projeções indicam um valor de US \$ 287 bilhões em 2020, liderado principalmente por mAb e insulinas (Walsh, 2014; Transparency Market Research, 2018).

De acordo com o Relatório de Ciências da UNESCO (UNESCO, 2015), o Brasil é o único país da América Latina com níveis de investimento em pesquisa, desenvolvimento (P&D) e produção científica equivalentes aos das economias emergentes. Com 2,9% de participação nas publicações globais, o Brasil é um grande *player* nas áreas de ciência, tecnologia e inovação na América Latina. No entanto, as empresas farmacêuticas do país apresentam baixos níveis de investimento em P&D e encontram dificuldades em trazer inovações para o mercado brasileiro (UNESCO, 2015).

Sabemos que uma das grandes barreiras no desenvolvimento de novos medicamentos são as questões que envolvem seu registro junto às agências regulatórias. Em 2015, a ANVISA aprovou o primeiro biossimilar para comercialização nacional, o Remsima® (infliximabe). Esse é um mercado cada vez mais competitivo embora necessite de grandes investimentos em P&D. Esta informação é extremamente relevante para o futuro das ações propostas pois demonstra que as questões regulatórias para aprovação destes biomedicamentos, inclusive de biossimilares, já está bem estabelecida por nossa agência sanitária. Assim, os novos produtos seguirão a legislação vigente para sua aprovação em futuros ensaios clínicos tornando seu registro na ANVISA factível.

A Fábrica de Biomedicamentos do CEVAP ainda atuará como uma CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) pois será capaz de desenvolver um medicamento desde a sua pré-formulação, produção em escala laboratorial, escalabilidade para a produção industrial e também na

condução de ensaios biológicos, pré-clínicos e clínicos. Estes últimos serão realizados pelas CROs, entre elas a Unidade de Pesquisa Clínica - UPECLIN/FMB-UNESP já validados e dentro das boas práticas de pesquisa.

c) Característica multidisciplinar da pesquisa planejada;

A ciência multidisciplinar é fundamental para a descoberta e o desenvolvimento de medicamentos principalmente para terapias de última geração. Uma equipe de pesquisa focada na descoberta de medicamentos deve combinar especialistas com conhecimento profundo de uma variedade de disciplinas acadêmicas.

O presente projeto de pesquisa possui uma colaboração interdisciplinar intensa e consolidada há anos, que irá atuar na coordenação de cada uma das propostas apresentadas. Faz parte do desafio do próprio projeto em si, transformar essa diversidade de conhecimento em demandas de complementaridade, ou seja, um esforço continuado dos líderes da equipe e dos integrantes dos projetos.

Assim, participarão do projeto, docentes e pesquisadores de universidades, do Brasil, da Bélgica e da Índia, bem como de renomados Institutos de Pesquisa do Estado de São Paulo com reconhecida *expertise* no desenvolvimento da ciência em busca da geração de novas tecnologias.

O desenvolvimento de produtos biológicos baseados em tecnologia recombinante exige uma série de profissionais com habilidades nas áreas de genética, imunologia, proteômica, bioquímica, farmacologia, entre outras. Sabendo que os candidatos gerados serão prototipados na Fábrica de Biomedicamentos do CEVAP, essa multidisciplinaridade será essencial, imprescindível e fundamental para o sucesso do projeto. É justamente pensando nisso que esta equipe foi constituída.

d) Necessidade de interação contínua entre membros da equipe.

Devido ao alto custo dessa classe de medicamentos, decorrente das modernas tecnologias utilizadas no processo de fabricação, o Brasil encontra-se nos estágios iniciais de produção destes biofármacos. Este projeto é constituído de uma experiente equipe multidisciplinar, com características específicas e que se complementam para alcançar os resultados e metas estabelecidas.

Os pesquisadores principais apresentam como subprojetos, moléculas candidatas já amplamente estudadas pelos respectivos grupos de pesquisa ao longo dos últimos 10 anos, o que nos encoraja a sua prototipagem preparando-as para os ensaios clínicos. Os pesquisadores coordenadores já comprovaram ter grande experiência no desenvolvimento de biofármacos e ensaios clínicos.

O sucesso alcançado com os bioprodutos já desenvolvidos, e que tiveram a sua segurança já avaliada e aprovada em estudos clínicos de fase I/II, proporcionou ao time de pesquisadores grande *expertise* na pesquisa e no desenvolvimento de produtos biológicos. Com isso, aprovaram em 2017 um projeto ímpar, estratégico e inovador junto ao Ministério da Saúde, que investiu recursos para a construção de uma "*Fábrica de Produção de Amostras de Medicamentos Biológicos para Pesquisa Clínica*" (DECIIS/MS 104289/2017. Convênio 863756/207 – SICONV) (Figura 7). Este ambiente inovador é o primeiro a ser implantado na América Latina, o qual ajudará no avanço das descobertas para o desenvolvimento e testes clínicos validados de bioprodutos.



Figura 7: Imagem da *Fábrica de Produção de Amostras de Medicamentos Biológicos para Pesquisa Clínica* a ser construída no CEVAP/UNESP.

Esta fábrica terá por objetivos básicos produzir “Lotes pilotos validados para ensaios clínicos de bioprodutos”. O projeto, com valor estimado de R\$ 13.677.181,45 já foi licitado - Diário Oficial da União, Seção 3 No 180 de 22/09/2021 (Figura 8), com valor de R\$ 12.222.222,20, e será construído em 20 meses contados a partir de outubro de 2021.

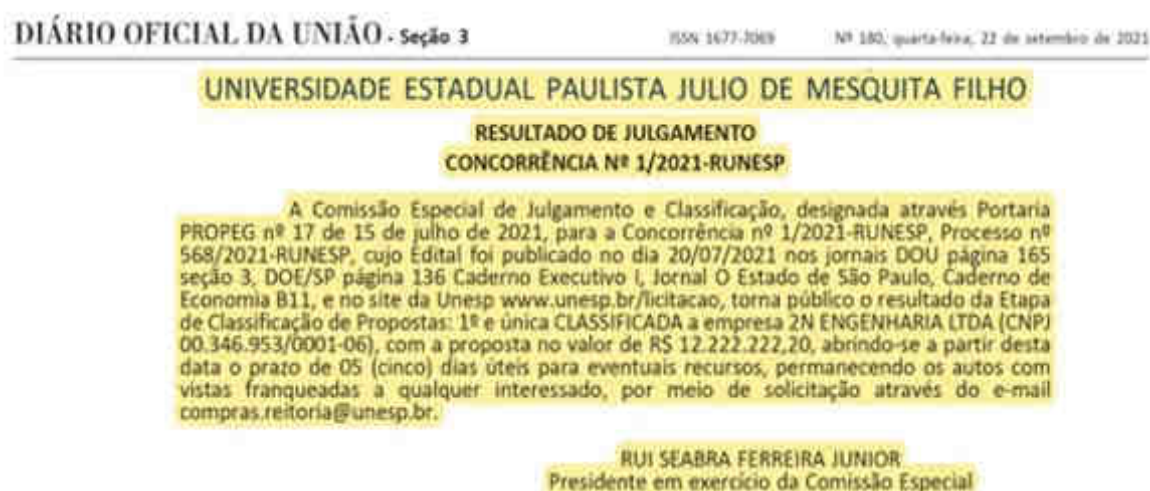


Figura 8: Publicação da licitação da *Fábrica de Produção de Amostras de Medicamentos Biológicos para Pesquisa Clínica* do CEVAP no Diário Oficial da União de 22/09/2021.

Salientamos que os resultados obtidos neste projeto poderão já ser produzidos na referida Fábrica-Escola, ou seja, estarão alinhados para sua efetiva viabilização futura comercial e regulatória de acordo com as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Plano de Ação para Comunicação (PACom)

1. Introdução

O PACom do CENTRO DE CIÊNCIA TRANSLACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS terá como missão divulgar a visão, os negócios, e os resultados obtidos durante o trabalho de pesquisa aplicada objetivando criar um ambiente de cooperação entre o Centro e as empresas/startups, instituições de pesquisa e o público geral. Estas ações serão fundamentais para o adensamento das cadeias produtivas, fortalecimento das cadeias de inovação, e posterior absorção pelo mercado dos produtos e serviços gerados nas pesquisas visando a transferência das tecnologias para os futuros parceiros industriais/comerciais.

O acompanhamento e monitoramento das metas seguirão a metodologia SMART:

S: specific (específicas);

M: measurable (mensuráveis);

A: achievable (possíveis, dentro do seu tempo e dos recursos disponíveis);

R: relevant (relevantes, considerando o seu objetivo maior);

T: time-bound (limitadas no tempo, ou seja, obedecendo a um cronograma).

Essa metodologia permitirá garantir o monitoramento e a avaliação dos resultados das ações, posteriormente alinhando-as com as estratégias de comunicação.

2. Estrutura do plano de comunicação

Nosso PACom irá prever quando as ações serão colocadas em prática, sendo que cada uma das etapas complementa as anteriores, de forma que o plano vá crescendo em complexidade. Este será estruturado com as seguintes atividades:

- **Plano de comunicação Digital:** Seguirá as mesmas diretrizes de qualquer outro plano de comunicação, com a diferença que o mesmo se beneficiará de três aspectos *sui generis* da internet:

- (a) **Viralização** – Por meio da viralização, conceitos e notícias básicas serão transformadas em “hits” às quais uma grande massa de pessoas terá acesso a uma determinada informação num curto de espaço de tempo. Para cumprir estes objetivos, as notícias de efeito serão sempre aquelas cujos resultados sejam fora do comum, e que poderão criar uma notoriedade em torno do Centro, num curto espaço de tempo.

- (b) **Instantaneidade na resposta** – Por ser uma via de mão-dupla, a internet nos possibilitará testar conceitos e ideias de maneira muito rápida, encurtando os ciclos de aprendizagem do centro.

- (c) **Mutação de conceitos** – por ter um grande contingente de pessoas dialogando, conectadas e em constante processo de construção e desconstrução de conceitos, a mídia digital será um local perfeito para se experimentar novos conceitos, novas ideias e inovações; exatamente a matéria-prima que o centro gerará com as pesquisas e as parcerias.

- **Plano de comunicação em eventos:** Serão realizados workshops semestrais com os parceiros empresariais para apresentar o andamento dos trabalhos e as possibilidades de industrialização. Estes tópicos deverão ser profundamente explorados nos workshops:

- **Orientação criativa:** Estes eventos visam trabalhar a orientação criativa, elaborar, desenvolver e testar os conceitos de mercado que estarão sendo desenvolvidos em paralelo com os produtos e serviços gerados.

- **Eficácia da comunicação:** O time de comunicação trabalhará em questões relacionadas com a eficácia da comunicação, com ênfase especial na procura de qual roupagem visual/sonora a tornará mais convincente.

- **Pré-testes:** Nestes workshops, será trabalhado o conceito de pré-testes, onde o conceito deverá ser apresentado a uma pequena amostra representativa de clientes alvo de forma a determinar como estes serão recebidos. Neste momento introduzir-se-ão as últimas correções e as hipóteses que permitiram a elaboração do conceito. Se os testes derem bons resultados a mensagem será realizada na sua forma definitiva.

- **Avaliação dos resultados** – Uma outra função dos workshops será avaliar os resultados testados, para determinar se algumas das hipóteses levantadas durante a pesquisa atingiram os objetivos definidos/ esperados.

- **Plano de comunicação no ambiente de startups** - Atualmente, quando se fala em reuniões rápidas, informais e diretas-ao-ponto, fala-se em “*Meetups*”. Pela própria natureza deste centro haverá muitas oportunidades para se desenvolver tecnologias, produtos e serviços baseados nos resultados, intermediários ou finais do trabalho. Sendo assim, um plano de *meetups* estratégico será desenvolvido, obedecendo os seguintes passos:
 - **Passo 01** – definição e delimitação dos objetivos dos *meetups*. Por meio de sessões de *brianstorms*, vários objetivos esperados dos *meetups*, em termos de alcance de parceiros/empresas, criação de grupos de interesse e fortalecimento de integração entre empresas serão delineados. Estes objetivos nortearão o funcionamento de curto, médio e longo prazo da estrutura de *meetups*.
 - **Passo 02** – Criação de uma agenda desafiadora e inovadora – por meio de uma série de empresas-âncoras que estarão nos *meetups*, criar-se-á uma atratividade para a participação.
 - **Passo 03** – Lista potencial de empresas-alvo – usando-se as ferramentas de comunicação nas redes sociais será possível, em curto espaço de tempo, alcançar as comunidades de empresas interessadas em participar dos *meetups*.
 - **Passo 04** – Plano de participação – De posse de uma apresentação sólida, coesa e ao mesmo tempo acessível, assegurar-se-á que os *meetups* entreguem valor e, ao mesmo tempo, alcancem tanto empresas bem estabelecidas quanto aquelas ainda nas incubadoras e nos espaços de co-work.
 - **Passo 05** – *Takeaways* – cada empresa que virá para o *meetup* precisará ter claro o que se quer levar dele. Este esforço dividirá as empresas que vão crescer daquelas que simplesmente se contentam em “seguir a onda”.
 - **Passo 06** – *Follow up* – o pós-*meetup* é uma ferramenta poderosa para se criar uma tração positiva e fidelização de empresas que podem ser grandes aliadas do desenvolvimento do Centro.
 - **Passo 07** – *Coaching and mentoring* – Empresas que participam e *meetups* muitas vezes tem o conhecimento, mas faltam-lhes experiência para transformar este conhecimento em oportunidades de inovação. Por meio de *coaching*, apresentados e disponibilizados nos *meetups*, empresas poderão amadurecer na presença de outras e buscar seus objetivos com solidez.
 - **Passo 08** – Duplicação – a melhor confirmação de que as empresas que participarem dos *meetups* vão conseguir alcançar seus objetivos será por meio das informações que receberam no *meetup*. Assim, observar-se-á se elas conseguirão reproduzir estas informações para outras, confirmando que o conceito já está solidificado no seu modo de operar.
- **Plano de comunicação acadêmico-científico** – Neste tópico, o plano de comunicação preocupar-se-á em garantir que todos os resultados relevantes para o trabalho sejam devidamente apresentados para a comunidade científica. Esta divulgação será focada na participação em eventos científicos e sessões técnicas para apresentação de resultados acadêmicos e avanços em H4.

3. Equipe

A equipe responsável pela execução do Plano de Comunicação terá a enorme responsabilidade de acompanhar os resultados alcançados, bem como os desafios futuros, com o objetivo de transmitir estas informações a todas as Instituições parceiras, bem como à comunidade em geral. Por isso, a qualificação destes profissionais é essencial.

Neste projeto o Coordenador de Comunicação será o **Prof. Dr. Saulo Phillipe Sebastião Guerra**, que possui grande experiência no relacionamento entre Universidade e Empresas. Apenas para demonstrar sua expertise, o Prof. Guerra assumiu em 2016 a Liderança Científica do Programa Cooperativo sobre Mecanização e Automação Florestal - PCMAF, do Instituto de Pesquisas e Estudos Florestais (IPEF). Atualmente é Coordenador Adjunto da *International Union of Forest Research Organization* (IUFRO) - Divisão 3: Forest Operations, Engineering and Management, e também Diretor da Agência UNESP de Inovação – AUIN (<https://auin.unesp.br/quemsomos>).

Para auxiliar o Coordenador nessa função, o gerente de comunicação será a **Profa. Dra. Ana Silvia Sartori B. S. Ferreira** que é formada em Publicidade e Propaganda e tem grande experiência nas áreas de Telemedicina, Telessaúde, Tele-educação, Educação em saúde, Educação a distância e no desenvolvimento de ambientes virtuais de ensino. Atualmente é Assistente de Suporte Acadêmico III (área de atuação: Telemedicina) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), além de Coordenadora do Núcleo de Educação a Distância e Tecnologias de Informação em Saúde da FMB – UNESP. Também é docente dos programas de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica (Mestrado Profissional) (CEVAP/FMB-UNESP) e na Pós-Graduação em Biotecnologia Médica (Mestrado e Doutorado Profissionais) (FMB-UNESP).

4. Ações

As seguintes ações estão previstas inicialmente dentro do Plano de Comunicação do Centro, que entendemos ser dinâmico e certamente incorporará novas demandas;

- Requerer um Domínio próprio na Internet (.com & .com.br);
- Ter um Website intuitivo e responsivo (desktop, tablet e mobile) com versões em inglês e em português;
- Ter significativa presença nas Redes Sociais, entre elas Facebook, Instagram, Twitter e LinkedIn;
- Construir newsletter em inglês e enviá-las por email bimensalmente utilizando o banco de dados da Instituição sede e parceiras;
- Elaborar um vídeo institucional com legenda em inglês e atualizado anualmente;
- Disponibilizar um fórum de discussão, salas de vídeo e web conferência como canal permanente de comunicação entre os participantes e para reunião com profissionais externos;
- Customizar um ambiente virtual para arquivo e disponibilização de documentos;
- Inserir na grade da TV UNESP, TV Cultura e grande mídia as ações e os resultados alcançados.

Para exemplificar esta iniciativa, citamos o vídeo institucional do CEVAP/UNESP bem como, a inserção na TV aberta de tecnologias/produtos já gerados pelo nosso time:

- CEVAP Vídeo Institucional 2020: <https://youtu.be/CPcs4ity-Uw>
- Globo Rural – Soro Antiapilico: <https://globoplay.globo.com/v/6345956/>
- Globo Rural – Selante de Fibrina: <https://globoplay.globo.com/v/6939783/>

Plano de Ação para Parcerias (PAPar)

Os objetivos e as metas do CENTRO DE CIÊNCIA TRANSLACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS foram definidos de forma bastante estratégica aliando pesquisa básica sólida contendo moléculas candidatas e em estágio avançado de desenvolvimento; pesquisadores com expertise comprovada para atravessar o “*Vale da Morte*” e geração de produtos médicos; escolha de tecnologias inovadoras para resolução de problemas atuais da sociedade; necessidade de geração de insumos e tratamentos específicos contra a pandemia atual; alinhamento com Institutos produtores; e por fim, construção de uma plataforma versátil baseada em biotecnologia recombinante que possibilitará diferentes aplicações futuras. Desta maneira, as atividades de pesquisa e desenvolvimento a ser realizadas pelos pesquisadores no centro terão grande potencial de intercâmbio com outras instituições de pesquisa, além de transferência de tecnologia e conhecimento para os setores produtivo e governamental.

Atualmente a indústria farmacêutica brasileira se beneficia de incentivos governamentais para melhorar a produção nacional de medicamentos de alto custo. Parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDP, Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo) entre instituições públicas e privadas têm sido formadas para a produção de medicamentos estratégicos para o sistema de Saúde Único de Saúde (SUS) do Brasil. Em março de 2017, o Ministério da Saúde (MS) publicou uma lista de produtos de interesse estratégico contendo 56 insumos farmacêuticos, dos quais 23 eram biofármacos. Nesta ocasião o MS aprovou oito propostas de biofármacos para a produção, a saber: adalimumabe, agalsidase beta, certolizumabe, golimumabe, imiglucerase, insulina glargina, palivizumabe e tocilizumabe. Alguns dos futuros projetos de PDP poderão ser acompanhados em <http://portalsms.saude.gov.br/ciencia-e-tecnologia-e-complexo-industrial/complexo-industrial/parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>.

Devido ao fato da Fábrica de Amostras de Biomedicamentos do CEVAP/UNESP integrar o "Complexo Econômico Industrial da Saúde - CEIS" do Brasil, as ações a serem realizadas no Centro terão conexão direta com o Ministério da Saúde por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE; bem como com o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) por meio das Secretarias de Pesquisa e Formação Científica - SEPFC e de Empreendedorismo e Inovação – SEMPI. Além disso, a atuação e participação efetiva de importantes Institutos de Pesquisa e Produção do Estado de São Paulo participantes deste projeto, tais como o Instituto Biológico, Instituto Adolfo Lutz e Instituto Emilio Ribas, corroboram que as parcerias já se encontram previamente estabelecidas e consolidadas.

O Instituto Butantan, colaborador deste projeto, é um grande laboratório produtor de vacinas e anticorpos heterólogos de relevância mundial e que atende diretamente ao SUS. Atualmente, este Instituto está se preparando para produzir em escala industrial, medicamentos recombinantes e anticorpos monoclonais. Desta maneira, estamos alinhando todos os projetos propostos para que este parceiro industrial, poderá no futuro escalar, produzir e distribuir os biofármacos por nós desenvolvidos.

Além disso, por exigência do Ministério da Saúde, principal financiador da Fábrica de Biomedicamentos do CEVAP/UNESP, está sendo construído em nosso centro um espaço para abrigar *startups* e *spin offs* de base biotecnológica. Serão instaladas ali futuras empresas inovadoras que poderão inclusive absorver muitas das tecnologias desenvolvidas por este projeto, representando uma grande oportunidade aos estudantes de pós-graduação e pós-doutorado tornarem-se microempresários e gerarem riqueza para o país. Neste contexto, contarão com os próprios pesquisadores envolvidos como seus mentores/tutores.

A equipe responsável pela execução do Plano de Ação para Parcerias trabalhará para atingir um fim de interesse comum, que será alcançado somente por meio do trabalho colaborativo, com os riscos e benefícios da jornada compartilhados entre todos os parceiros. Desta maneira serão ainda estabelecidas parcerias intersetoriais, no âmbito nacional e internacional para que os parceiros devam necessariamente representar os diferentes setores: público, privado e sociedade civil.

As parcerias serão baseadas na experiência daqueles que estiveram à frente de tecnologias inovadoras já alcançadas até o presente momento e já previamente consolidadas pelos resultados alcançados. Estas irão garantir os três princípios fundamentais, no estabelecimento de parcerias, mundialmente reconhecidos em diferentes partes do mundo: **Equidade, Transparência e Benefício Mútuo.**

Assim, o Coordenador de Parcerias será o **Prof. Dr. Rui Seabra Ferreira Jr.**, que tem ampla experiência em P&D de produtos biotecnológicos sendo Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1C. Possui Mestrado e Doutorado em desenvolvimento de soros heterólogos, além de Livre-docência em Toxinas Animais pela Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. É também Pesquisador Associado do CEVAP-UNESP e Membro da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil cadeira 41. No momento é Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica – Mestrado Profissional (FMB/CEVAP-UNESP) e Editor-chefe do JVATiTD (www.jvat.org). Possui experiência internacional em Bioprospecção, *Translational Research*, *Drug Development* e *Clinical Trials*. Já participou e aprovou três projetos PIPE-FAPESP, tendo seus pedidos de patente licenciados pela Universidade.

O Gerente de Parcerias será o **Dr. Carlos R. Prudêncio**, médico veterinário com mestrado e doutorado em Genética e Pós-doutorado em Biotecnologia e pesquisador do Instituto Adolfo Lutz. Tendo em vista o grande viés de inovação, especificamente na área de biotecnologia farmacêutica comprovado por duas cartas patentes (No PI 1005625-4 e PI PI0822760) e dois PCTs (WO2009146513 e WO2014020218), realizou diversos cursos nos principais centros de inovação do Estado de São Paulo (USP e UNICAMP) e por fim realizou MBA em Gestão da Inovação em Saúde pelo Instituto Butantan, ligado a Secretaria Estadual de Saúde, SES-SP. Essa formação propiciou um amadurecimento na busca de meios da transformação da excelência da pesquisa científica em práticas inovadoras na área da saúde. Como coordenador do NIT-IAL (Portaria DG/IAL 17 de 8 de julho de 2015 vigente entre 2015-2016), consolidou a implantação e diversas atividades de capacitação interna, prospecção de tecnologias, criação de políticas internas e regimentos voltados para a inovação, realização de convênios e colaborações com a iniciativa pública e ou privada, difusão da cultura de inovação na forma de reuniões técnicas, palestras ou organização de eventos. Atualmente, está como membro do colegiado do Núcleo de Inovação Tecnológica do Instituto Adolfo Lutz NIT-IAL (Portaria DG/IAL - 3, de 20-4-2021). Ainda, apresenta significativa experiência na Coordenação de diversos projetos de pesquisa CNPq (440812/2016-0, 472907/2011-5), CAPES (88881.130804/2016-01, 560490/2010-0), FINEP (instrumento contratual 01160075), Secretaria de Estado de Saúde (FESIMA CAF 032/2021) e FAPESP (2017/50333-7, 21/02608-2, 18/07540-4, 17/11079-8, 12/51222-0). Dessa forma, o pesquisador apresenta experiência prévia em parcerias em pesquisa e transferência de tecnologia.

Em relação às parcerias internacionais, escolhemos o grupo liderado pelo Professor Jan Tytgat que é Chefe e Diretor-Presidente do Laboratório de Toxicologia e Farmacologia, Universidade Católica de Leuven (KU Leuven); Professor Titular de Toxicologia e Farmacologia com atividade docente nas Faculdades de Farmácia, Medicina, Direito e Bioengenharia da KU Leuven, Bélgica. Além disso, é Professor convidado da Universidade de Hasselt (U Hasselt), Bélgica.

O grupo do Professor Tytgat, que já tem enorme interação com os pesquisadores envolvidos nesse projeto, será muito importante para questões relacionadas às pesquisas básicas necessárias para validação de cada uma das etapas propostas.

Um segundo grupo internacional escolhido para participar do projeto é liderado pelo Professor Manish Bhalla. O Professor Bhalla atualmente é Coordenador, responsável pela Célula de Garantia de Qualidade Interna (IQAC), SRM University, Delhi-NCR, Sonipat, Haryana, Índia. A participação de seu time proverá orientação no desenvolvimento dos protótipos dos produtos a serem desenvolvidos, garantindo a sua qualidade de produção, segurança e reprodutibilidade.

Por fim, estes projetos focarão as parcerias público-privadas visando acelerar o desenvolvimento dos produtos e coloca-los nas prateleiras das farmácias ou do próprio SUS. Assim, em acordo com a Lei 11.079/2004 das Parcerias Público-Privada iremos desenvolver parcerias entre os setores público e privado mediante pagamento por serviços prestados. Quando houver transferência de tecnologias ou mesmo licenciamento de patentes, isto será tratado pelos NITs de cada uma das instituições participantes.

As parcerias serão a essência da sustentabilidade social, ambiental e econômica do Centro. Não são um fim em si próprias!

Plano de Gestão e Estrutura Organizacional para operações do Centro

a) Plano Gerencial, Estrutura e Governança:

O CENTRO DE CIÊNCIA TRANSLACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS atuará como uma unidade integrada de pesquisa translacional e desenvolvimento, norteadas pelas seguintes diretrizes de gestão organizacional e governança:

- utilizar a estratégia do Centro como direcionadora e reforçar a geração de valor e a disciplina com gastos operacionais e de investimentos;
- garantir uma organização de baixo custo, minimizando interfaces e maximizando a integração e a cooperação;
- assegurar maior responsabilização dos níveis de gestão de topo pelas decisões e ações;
- atribuir às áreas de gestão, comunicação e parceria a responsabilização pela operação e gestão dos investimentos relativos às suas atividades;
- fortalecer políticas de gestão perseguindo eficiência, valor agregado à missão do Centro e conformidade;
- fortalecer a conformidade das pesquisas, investimentos e nos demais compromissos para o Centro;
- preservar competências ligadas às tecnologias inovadoras empregadas e ao desenvolvimento dos produtos e/ou tecnologias gerados, garantindo foco à segurança e ao meio-ambiente;
- promover, por meio do modelo de governança adequado ao alinhamento estratégico das instituições envolvidas e à FAPESP, em acordo com seus modelos de governança corporativa e gestão organizacional;
- assegurar capacidade de ação e decisão ágeis, por meio de estrutura organizacional em que a gestão executiva esteja próxima da base, de acordo com os níveis estruturais definidos no modelo de organização deste projeto;
- por fim, assegurar o atendimento à legislação e normas vigentes.

O instituição-sede (CEVAP-UNESP) abrigará o núcleo central de decisões e direção. Todas as instituições parceiras terão assento no Conselho Administrativo, que por sua vez indicará a formação do Conselho Técnico, bem como, os membros para o Conselho Consultivo.

A estrutura de Governança e Gerencial do CENTRO DE CIÊNCIA TRANSLACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS será composta de acordo com a Figura 9.



Figura 9. Estrutura de Governança do Centro de ciência translacional e desenvolvimento de biofármacos

Auditoria Interna: vinculada ao Conselho de Administração será responsável por conduzir atividades de auditoria interna e assessorar o Conselho de Administração, o Pesquisador Principal e os titulares da estrutura geral, de forma independente e objetiva, baseadas em análises de riscos, além de atender às demandas do Conselho Fiscal e dos órgãos de controle governamental.

Auditoria Externa: empresa ou instituição externa, escolhida pelo Conselho de Administração, que seja independente e imparcial, com atribuição básica de verificar se as demonstrações financeiras refletem adequadamente a realidade da Centro. Esta será contratada a cada relatório financeiro enviado à FAPESP.

Comitês Técnico e Científico: serão consultivos e podem constituir Comissões e Grupos de Trabalho, com atuação predominantemente tática e operacional, para apoiá-los no desempenho de suas atribuições a fim de garantir o cumprimento das metas e objetivos propostos.

Gestão de Portfólio: propor estratégias, políticas e diretrizes para investimentos, bem como coordenar e avaliar o desenvolvimento dos projetos implementados no Centro.

Jurídico: A ser contemplado pelos Procuradores da UNESP com a função de orientar e avaliar os processos normativo, consultivo, assessoramento legal e contencioso de natureza jurídica, coordenando ou executando ações de interesse e prestando serviços às demais unidades parceiras, assegurando a conformidade legal dos processos demandados.

Temporariedade da gestão de titulares de funções

Terão o prazo máximo de gestão de 5 (cinco) anos os titulares das funções de: Pesquisador Responsável. Os coordenadores de Parcerias e de Comunicação poderão ser substituídos a partir da deliberação do Conselho de Administração.

b) Comitê Executivo (CE):

O comitê executivo é composto pelas seguintes pessoas:

- Diretório do Centro: Benedito Barraviera
- Vice-diretor do Centro: Eliane Candiane Arabtes Braga
- Coordenador de parcerias: Rui Seabra Ferreira Junior
- Coordenador de comunicação: Saulo Phillipe Sebastião Guerra
- Gestor executivo do núcleo: Rui Seabra Ferreira Junior
- Gestor de comunicação: Ana Silvia Sartori B. S. Ferreira
- Gestor de parcerias: Carlos Roberto Prudencio
- Equipe do suporte

c) Proposta para composição do Comitê Consultivo Internacional (CCI):

Lehana Thabane

Professor de Bioestatística e Presidente Interino do Departamento de Métodos de Pesquisa em Saúde, Evidências e Impacto. Membro Associado da Escola de Enfermagem e Ciências da Reabilitação e dos Departamentos de Pediatria e Anestesia, bem como Sênior do Population Health Research Institute (PHRI) da McMaster University. Professor Lehana é Professor e Associate Chair do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica do CEVAP-UNESP e tem trabalhado há anos em nosso grupo no desenho de ensaios clínicos com ênfase nas análises estatísticas e número de participantes.

<https://mira.mcmaster.ca/team/bio/lehana-thabane>

Jean-Philippe Chippaux

Dr. Chippaux é médico infectologista e toxinologista. Trabalha atualmente no Institut Pasteur de Paris - França, estudando o envenenamento por picadas de escorpião e serpentes na África e na América Latina realizando estudos clínicos sobre antivenenos. Publicou mais de 300 artigos em revistas arbitradas, revisadas por pares e de relevante fator de impacto. Tem também mais de 300 comunicações em congressos internacionais. Possui grande experiência em desenho de ensaios clínicos, sendo coautor do ensaio clínico realizado com o Soro Antiapílico, desenvolvido de forma inédita por nosso time com estudo clínico de fase II já finalizado, com relatório submetido à ANVISA e publicado em revista de elevado fator de impacto (<https://www.dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.653151>).

É também Editor Associado de nosso periódico científico (www.jvat.org), veículo oficial de comunicação do CEVAP-UNESP, com fator de impacto atual de 2.83, ocupando o Quartil 2 em Tropical Diseases e Q1 em Animal Sciences and Zoology.

<https://rstmh.org/dr-jean-philippe-chippaux>

<https://www.pasteur.fr/en/research-journal/portraits/jean-philippe-chippaux-bitten-snake-bug>

Leslie V. Boyer

Dra. Boyer é médica e diretora fundadora do VIPER Institute. Ela é a pesquisadora principal do programa de estudos clínicos de antiveneno de escorpião multicêntrico conduzido em todo o Arizona (USA), incluindo protocolos para ensaios duplo-cegos controlados por placebo, estudos abertos, estudos de controle histórico e o projeto estadual STING. Ela coordenou ensaios clínicos multicêntricos de fase II e fase III do antiveneno de *pit viper*,

desenvolveu o Índice antiveneno e participou do estabelecimento da Força-Tarefa Pan-Americana de Linfotoxinologia.

Possui grande experiência em desenho de ensaios clínicos, sendo coautora do ensaio clínico realizado com o Soro Antiapílico, desenvolvido de forma inédita por nosso time com estudo clínico de fase II já finalizado, com relatório submetido à ANVISA e publicado em revista de elevado fator de impacto (<https://www.dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.653151>).

<https://viper.arizona.edu/person/leslie-v-boyer-md>

<https://medicine.arizona.edu/person/leslie-v-boyer-md>

Renato Costa Monteiro Filho

Dr. Monteiro é médico e professor de Imunologia da Universidade Paris Diderot e Diretor do Centro de Pesquisa em Inflamação - INSERM U1149 & CNRS ERL8252 localizado no campus do Hospital Bichat em Paris - França.

Possui experiência no desenvolvimento de moléculas candidatas e fundação de SpinOffs com captação de recursos em fundos de investimentos em biotecnologia. Tem trabalhado em colaboração com nosso time de pesquisadores já abrigando vários deles durante estágios em seu laboratório no Hospital Bichat em Paris

<https://cri1149.fr/equipes/monteiro/>

Jan Tytgat

Dr. Tytgat lidera o Laboratório de Toxicologia e Bromatologia e é Diretor do departamento de Ciências Biofarmacêuticas do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da KU Leuven (LRD), Bélgica. Ele publicou mais de 170 artigos científicos. De 2004 a 2011, Dr. Tytgat foi presidente da seção europeia da Sociedade Internacional de Toxicologia.

Em janeiro de 2021, ele se candidatou a reitor da KU Leuven e tem atuado como colaborador de nosso time de pesquisadores há vários anos, sendo coautor de vários artigos de impacto, tendo recebido alunos e pesquisadores em seu laboratório, bem como, participado de workshops e como professor convidado em nossos programas de Pós-Graduação.

<https://www.kuleuven.be/wieiswie/en/person/00018354>

OBS: Está previsto no orçamento, o investimento para diárias e passagens aéreas para a vinda anual em cada um dos cinco anos do projeto de cada um dos consultores internacionais, permanecendo 7 dias, onde visitarão todos os parceiros envolvidos

d) Iniciativas propostas que visam atrair Jovens Pesquisadores

Com relação às ações do Centro para atrair jovens pesquisadores, tem-se o seguinte:

- Maratonas e concursos para pesquisadores que se interessem em propor novas e inovadoras maneiras de resolver desafios identificados pelos pesquisadores do Centro;
- Workshops de divulgação dos trabalhos do Centro para pesquisadores brasileiros no exterior e em território nacional, que tenham interesse em se juntar ao time de trabalho, com vistas à disseminação das descobertas do grupo;
- Entrevistas na mídia impressa e televisiva, com vistas à atrair os jovens para o programa em questão. Estas entrevistas objetivam criar um momentum positivo entre os pesquisadores jovens para se juntarem aos pesquisadores do Centro na geração de informação e descobertas;
- Divulgação nos veículos oficiais de comunicação das Instituições parceiras envolvidas bem como em suas mídias sociais, com ênfase nas descobertas e avanços realizados, e seu ambiente de trabalho inovador;
- Abertura de editais para ocupação de espaços destinados à startups e spinoffs de biotecnologia que terão abrigo em uma das 4 alas da Fábrica de Biomedicamentos do CEVAP-UNESP.

Além dessas ações, possuímos como parceiros internacionais que participarão efetivamente das atividades do Centro e colaboração com os pesquisadores na condução das pesquisas e interpretação dos resultados. São eles:

Grupo 1. Liderado pelo Dr. Jan Tytgat da KU Leuven University, Bélgica.

Grupo 2. Liderado pelo Dr. Manish Bhalla da SEM University Delhi-NCR, Índia.

Está previsto no orçamento, o investimento para diárias e passagens aéreas para a ida de 2 pesquisadores brasileiros e a vinda de dois pesquisadores de cada um dos grupos citados durante a vigência do projeto, permanecendo 7 dias, onde visitarão todos os parceiros envolvidos, realizarão workshops, participarão de aulas na Pós-graduação das instituições parceiras.

O plano de trabalho para cada uma destas visitas encontra-se em anexo (Ver **Plano de Trabalho India.pdf** e **Plano de Trabalho Bélgica.pdf**)

SUBPROJETOS DE PESQUISA

Subprojeto 1

Desenvolvimento de plataforma estratégica para produção de nanoanticorpos para tratamento de doenças infecciosas graves priorizando o novo coronavírus Sars-CoV-2 - NanoCov

Pesquisador Responsável: Rui Seabra Ferreira Junior

Bolsa associada: Pós-Doc

Subprojeto 2

Produção de neurotoxinas recombinantes e avaliação da eficácia em modelo animal, visando o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de doenças autoimunes

Pesquisador Responsável: Eliane Candiani Arantes Braga

Bolsa associada: Pós-Doc

Bolsa associada: Doutorado Regular

Subprojeto 3

Descoberta de anticorpos monoclonais humanos (scFv) com reatividade cruzada e pH-dependentes para as metaloproteases de *Bothrops* spp.

Pesquisador Responsável: Eliane Candiani Arantes Braga

Subprojeto 4

Produção por expressão heteróloga em *Pichia pastoris* e avaliação de eficácia de um fator de crescimento endotelial vascular e de uma serinoprotease de peçonha de serpente, para produção de um novo biopolímero com capacidade adesiva.

Pesquisador Responsável: Eliane Candiani Arantes Braga

Bolsa associada: Pós-Doc

Subprojeto 5

Pesquisa de componentes com ação antiviral em peçonhas animais

Pesquisador Responsável: Eliane Candiani Arantes Braga

Bolsa associada: Pós-Doc

Subprojeto 6

Desenvolvimento de plataforma para produção de proteínas recombinantes como insumos para os ensaios sorológicos de Sars-Cov-2

Pesquisador Responsável: Carlos Roberto Prudêncio/José Angelo Lauletta Lindoso

Bolsa associada: Pós-Doc

Subprojeto 7

Construção e seleção de uma biblioteca de anticorpos monoclonais scFv contra a proteína spike de SARS-CoV-2 pela tecnologia de Phage Display

Pesquisador Responsável: Carlos Roberto Prudêncio

Bolsa associada: Doutorado Regular

Subprojeto 8

Clonagem e expressão heteróloga da serinoprotease derivada de veneno de *Crotalus durissus terrificus*

Pesquisador Responsável: Rui Seabra Ferreira Junior

Bolsa associada: Pós-Doc

Subprojeto 9

Radiação ultravioleta “a” como agente inativador de vírus da língua azul sorotipo-4 (btv-4) presentes na bolsa de plasma extraída de búfalos *Bubalus bubalis*

Pesquisador Responsável: Benedito Barraviera / Liria Hiromi Okuda

Subprojeto 10

Certificação de crioprecipitado de búfalos *Bubalus bubalis* por meio de sequenciamento de nova geração e análise metagenômica de vírus DNA e RNA

Pesquisador Responsável: Benedito Barraviera / Liria Hiromi Okuda

Subprojeto 11

Desenvolvimento de novas estratégias para o diagnóstico e monitoramento de envenenamento por animais peçonhentos no Brasil

Pesquisador Responsável: Rui Seabra Ferreira Junior

Bolsa associada: Doutorado Regular

Subprojeto 12

Uso do secretoma de células tronco mesenquimais de cães em terapias regenerativas com scaffold de fibrina derivado de veneno de serpente

Pesquisador Responsável: Rui Seabra Ferreira Junior

Bolsa associada: Pós Doutorado

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

O cronograma de execução dos projetos propostos dará preferência para início com os projetos mais audaciosos e de maior impacto frente às necessidades e oportunidades atuais.

Tabela 1: Distribuição dos subprojetos ao longo dos cinco anos de execução do projeto.

Subprojetos/Ano	1	2	3	4	5
1	X	X			
2			X	X	X
3				X	X
4	X	X			
5			X	X	
6	X	X			
7	X	X	X		
8				X	X
9		X	X		
10		X	X		
11			X	X	X
12				X	X

ORÇAMENTO

CAPITAL

Material Permanente

Item 1. Biorreator Minifors 2 - Minifors 2: version for microorganisms. Hamilton sensors pH/pO2

Inclui:

- Base Unit w/ Touchscreen f. independent operation
- Selected Culture Vessel: 6 L TV and 4.0 L
- Direct Drive Motor
- 2 Mass Flow Controllers (Air and O2\N2)
- 4 Configurable Peristaltic Pumps
- Digital pH and pO2 Sensors (Hamilton)
- Exit Gas Cooler, Antifoam Sensor, Inoculation Port
- OPC UA Server compatible w/ INFORS HT eve®
- Documentation Minifors 2 (PT)
- Power cord 3 m CH plug (90 °)"

Quantidade: 2

Valor: CFH 18.974,00

Justificativa: Biorreator para expressão heteróloga em escala piloto necessário para produção em escala suficiente para os testes propostos bem como padronização para seu escalonamento industrial.

São equipamentos já direcionados à escala piloro. Serão adquiridos dois equipamentos sendo que um deles ficará sediado na FCFRP-USP e outro no CEVAP-UNESP a fim de atender toda a demanda do projeto.

Acessório

Item 1.1: eve Bioprocess Platform Software

*Quantidade:*2

Valor: CFH 6.283,00

Justificativa: Software de controle do biorreator

Item 2. Academic single license of SuperPro Designer.

Quantidade: 1

Valor: US\$ 3.145,00

Justificativa: O desenvolvimento de processos *in silico* vem com um caso de negócios atraente e benefícios quantificáveis em termos de cronogramas de aceleração, capacidade de produção e estudo econômico e simulação de processos, baseado em dados obtidos de bancada.

O software de simulação selecionado será usado para a simulação de operações industriais e comparar produções em batelada simples ou contínua, e também em operação híbrida, ou métodos de processamento de downstream totalmente contínuo para diferentes níveis de expressão dos bioprodutos almejados.

Dados obtidos em escala de bancada e piloto sobre desempenho de bioprocessos, rendimento e tempo de operações de *upstream* e *downstream* serão usadas para simulação de diferentes volumes de operação de maneira a compreender o tempo de *payback* econômico, investimento em capital para montagem de infra estrutura até a operação piloto e custo anual de operação de processos biológicos e etapas de purificação e formulação.

Esse levantamento poderá fundamentar a escolha de prioridades de implantação de operação em grande escala, permitindo acelerar a transferência de tecnologia e produção de moléculas bioativas que atendam à demanda e tenham viabilidade econômica estabelecida.

Poderão ser impactadas as pesquisas na indústria de base biotecnológica, indústria farmacêutica, de vacinas, hemoderivados e produção de reagentes para diagnóstico.

O lançamento bem-sucedido de um novo medicamento abrirá o caminho para o desempenho de uma empresa farmacêutica que permitirá a P&D de novos produtos no futuro. Por causa dessa realidade de negócios, as empresas farmacêuticas viram uma mudança notável no modelo operacional nas últimas duas décadas.

A valorização da excelência de fabricação e seus princípios é necessário para quem deseja trabalhar em qualquer indústria baseada em manufatura, incluindo a indústria farmacêutica.

Item 3. Homogeneizador Bullet Blender Storm Standart

Quantidade: 1

Valor: US\$ 5.760,00

Justificativa: Este equipamento será utilizado na extração e homogenização de proteínas de amostras biológicas

Item 4: Unidade de Eletroforese Horizontal

Descrição: Gel de Tamanho 15 x 15cm;

Volume máximo de 1200mL de tampão;

Configurações Máximas de Força: 300V, 200mA, 60W;

Máximo de 120 amostras

Quantidade: 1

Valor: U\$ 863,28

Justificativa: Equipamento necessário para análises de bióloga molecular já que não encontra-se disponível na infraestrutura da Unidade Sede

Acessório

Item 4.1: Fonte para eletroforese 300V-500mA,

Descrição: Voltagem: 10 - 300V com incrementos de 1V;

- Amperagem: 4 - 500mA com incrementos de 1mA;

- Potência máxima: 90 watts;

Quantidade: 1

Valor: U\$ 854,96

Justificativa: Equipamento necessário para análises de bióloga molecular já que não encontra-se disponível na infraestrutura da Unidade Sede

Item 5: Cabine de fluxo laminar vertical. Cabine Classe 5, ISSO 14644-1

ACOMPANHA:

Mesa suporte com 770mm de altura para cabine

Quantidade: 1

Valor: U\$ 6873,12

Justificativa: Equipamento necessário para análises de bióloga molecular já que não encontra-se disponível na infraestrutura da Unidade Sede

Item 6: Leitora de microplacas

Capacidade de leitura de microplacas padrão de 96 posições

Quantidade: 1

Valor: 5.481,30

Justificativa: Este equipamento será utilizado na quantificação de proteínas, ensaios de Elisa, ensaios cinéticos etc

Item 7: Fotodocumentador

Descrição: Equipamento automático (foco, zoom, luz);

- Cabine extremamente robusta em aço;
 - Câmera CCD de 2 Mp (extensível para 7,6MP via software), 16 bit e 65.536 níveis de cinza
- Transiluminador de luz UV Edge, marca Vilber Lourmat com as seguintes características:

Área de 20 x 20 cm;

Comprimento de onda: 312 nm;

Quantidade: 1

Valor: € 5.675,40

Justificativa: Equipamento necessário para análises de bióloga molecular já que não encontra-se disponível na infraestrutura da Unidade Sede

Item 9: Microcomputador Desktop

Intel® Core™ i7-10700T (8 núcleos, cache de 16 MB, 2,0 GHz a 4,5 GHz, 35 W, 10ª geração)

Windows 10 Pro (inclui Licença para Windows 11 Pro) Português Brasil

Integrada Intel® Graphics

Memória de 8 GB, 1 de 8 GB, DDR4 sem ECC

SSD de 256GB PCIe NVMe M.2, classe 35

Quantidade: 4

Valor: R\$ 7.421,00

Justificativa: Substituição de microcomputadores de trabalho obsoletos. Não inclui monitores, mouses e teclados. São 2 computadores para cada Instituição participante (2 x 6).

Item 10: Sistema iBind" Flex Western Device Catalog number: SLF2000

Quantidade: 4

Valor: U\$ 2.255,00

Justificativa: Componente do teste de Wester Blot

Item 11: Sistema de Transferência Semi dry (ThermoFisher Scientific)

Quantidade: 4

Valor: U\$ 3035,00

Justificativa: Componente do teste de Wester Blot

TOTAL: R\$ 89.052,00 e U\$ 89.272,22

CUSTEIO

DESPESAS DE TRANSPORTE

Passagens aéreas

- 5 passagens internacionais (Bélgica - São Paulo - Bélgica)

Passagens aéreas para o consultor internacional Dr. Jan Tytgat, sendo uma por ano durante os 5 anos do projeto.

Valor: U\$ 12.500,00

- 3 passagens internacionais (São Paulo -Bélgica - São Paulo)

Passagens aéreas para a ida de 3 pesquisadores para visita aos Laboratórios do Dr. Jan Tytgat

Valor: U\$ 7.500,00

- 2 passagens internacionais (São Paulo - Nova Delhi - São Paulo) - Índia

Passagens aéreas para a ida de 2 pesquisadores para visita aos Laboratórios do Dr. Manish Bhalla na Índia

Valor: U\$ 5.500,00

- 2 passagens internacionais (Bélgica - São Paulo - Bélgica)

Passagens aéreas para a vinda de 2 pesquisadores do grupo do Dr. Jan Tytgat, colaborador internacional do projeto para a realização e workshops, acompanhamento das pesquisas e discussão de resultados.

Valor: U\$ 5.000,00

- 2 passagens internacionais (Nova Delhi -São Paulo - Nova Delhi) – Índia

Passagens internacionais aéreas para visita de 2 pesquisadores do grupo do Dr. Manish Bhalla, Índia, colaborador internacional do projeto para a realização e workshops, acompanhamento das pesquisas e discussão de resultados.

Valor: U\$ 5.500,00

- 5 passagens internacionais (França - São Paulo - França)

Passagens aéreas para o consultor internacional Dr. Jean Phillipe Chippaux, sendo uma por ano durante os 5 anos do projeto.

Valor: U\$ 12.500,00

- 5 passagens internacionais (USA - São Paulo - USA)

Passagens aéreas para a consultora internacional Dra. Leslie Boyer, sendo uma por ano durante os 5 anos do projeto.

Valor: U\$ 12.500,00

- 5 passagens internacionais (França - São Paulo - França)

Passagens aéreas para o consultor internacional Dr. Renato Costa Monteiro Filho, sendo uma por ano durante os 5 anos do projeto.

Valor: U\$ 12.500,00

- 5 passagens internacionais (Canadá - São Paulo - Canadá)

Passagens aéreas para o consultor internacional Dr. Lehana Thabane, sendo uma por ano durante os 5 anos do projeto.

Valor: U\$ 12.500,00

Total: U\$ 86.000,00

Diárias

- 35 Diárias referentes à visita do consultor internacional Jan Tytgat permanecendo 7 dias em cada uma das visitas anuais, totalizando 5 visitas ao longo dos 5 anos.

Valor: R\$ 19.425,00

- 21 Diárias referentes à visita de 3 pesquisadores para visita aos Laboratórios do Dr. Jan Tytgat – Bélgica

Valor: U\$ 8.400,00

- 20 diárias referentes à ida de 2 pesquisadores para visita aos Laboratórios do Dr. Manish Bhalla na Índia

Valor: U\$ 6.000,00

- 14 diárias para a vinda de 2 pesquisadores do grupo do Dr. Jan Tytgat, colaborador internacional do projeto para a realização e workshops, acompanhamento das pesquisas e discussão de resultados.

Valor: R\$ 7.770,00

- 20 diárias para visita de 2 pesquisadores do grupo do Dr. Manish Bhalla, Índia, colaborador internacional do projeto para a realização e workshops, acompanhamento das pesquisas e discussão de resultados.

Valor: R\$ 11.100,00

- 35 Diárias referentes à visita do consultor internacional Jean Phillipe Chippaux permanecendo 7 dias em cada uma das visitas anuais, totalizando 5 visitas ao longo dos 5 anos.

Valor: R\$ 19.425,00

- 35 Diárias referentes à visita da consultora internacional Leslie Boyer permanecendo 7 dias em cada uma das visitas anuais, totalizando 5 visitas ao longo dos 5 anos.

Valor: R\$ 19.425,00

- 35 Diárias referentes à visita da consultora internacional Renato Costa Monteiro Filho permanecendo 7 dias em cada uma das visitas anuais, totalizando 5 visitas ao longo dos 5 anos.

Valor: R\$ 19.425,00

- 35 Diárias referentes à visita da consultora internacional Lehana Thabane permanecendo 7 dias em cada uma das visitas anuais, totalizando 5 visitas ao longo dos 5 anos.

Valor: R\$ 19.425,00

- 10 diárias para cada pesquisador principal ao longo dos 5 anos de projeto (6 x 10).

Valor: R\$ 33.300,00

Total: R\$ 149.295,00 e U\$ 14.400,00

MATERIAL DE CONSUMO

Diversos

Total: R\$ 1.479.072,83 e 151.037,35

SERVIÇOS DE TERCEIROS

Diversos

Total: R\$ 279.675,36 e U\$ 161.800,00

BOLSAS

- **01 Bolsas TT-4** (Treinamento Técnico 4), para graduado, especialista em Tecnologia de Informação (TI), com dedicação 40 horas semanais.

Duração: 60 meses (5 anos)

Justificativa: Atuar junto com o gerente executivo do Centro para a criação e manutenção de websites, vídeo e webconferências, banco de dados, documentação digital (nuvem).

- **01 Bolsa JC 3** (Jornalismo científico 2), com dedicação 40 horas semanais.

Duração: 60 meses (5 anos)

Justificativa: Atuar junto ao gerente de comunicação do Centro para criação de mídias referente às pesquisas realizadas, manutenção do website e das redes sociais

- **6 Bolsas TT-3** (Treinamento Técnico 3), para graduado para alunos graduados do nível superior, com dedicação 40 horas semanais.

Duração: 60 meses (5 anos)

Justificativa: Atuar na Sede (4 bolsistas) e em cada uma das Instituições parceiras (2 bolsistas) para auxílio às atividades laboratoriais no decorrer do projeto.

BOLSAS DOUTORADO

- **6 Bolsas DR** (Doutorado Regular), para graduado para alunos graduados do nível superior, com dedicação 40 horas semanais.

Duração: 36 meses

Justificativa: Subprojetos e plano de trabalho em anexo

BOLSAS Pós Doutorado

- **7 Bolsas PD** (Pós-Doutorado), com dedicação 40 horas semanais.

Duração: 24 meses

Justificativa: Subprojetos e plano de trabalho em anexo

Orçamento		
Benefícios	Valor (R\$)	Valor (US\$)
Capital		
<u>Material Permanente</u>	89.052,00	89.227,14
Custeio		
<u>Despesas de Transporte</u>	0,00	86.000,00
<u>Diárias</u>	149.295,00	14.400,00
<u>Material de Consumo</u>	1.479.072,83	151.037,35
<u>Serviços de Terceiros</u>	279.675,36	161.800,00
<u>Reserva Técnica - Benefícios Complementares</u>	840.000,00	0,00
<u>Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto</u>	717.865,96	0,00
<u>Provisão para Importação</u>	0,00	60.309,67
Total	3.554.961,15	562.774,16

Quotas de Bolsa				
Incluir ☐ Excluir ☐				
Modalidade / Nível	Carga Horária	Duração (Meses)	Quantidade	
<u>DR</u>		36	3	☐
<u>JC-3</u>		6	10	☐
<u>PD</u>		24	7	☐
<u>TT-3</u>	40	12	6	☐
<u>TT-3</u>	40	24	12	☐
<u>TT-4</u>	40	12	1	☐
<u>TT-4</u>	40	24	2	☐

<u>Bolsas como Item Orçamentário</u>	2.623.727,76	
Reserva Técnica Institucional	478.577,31	
Custo Total da Proposta (em R\$) *	9.780.662,81	

* - Calculado com a cotação do Dólar FAPESP da data da submissão da proposta.

Figura 10: Resumo orçamentário com as devidas rubricas



Coordinator Research & Development <coord.rd@srmuniversity.ac.in>

Acceptance of the project by DST-SERB

4 messages

Dr. Neeti Keswani <neeti.keswani@srmuniversity.ac.in>

Thu, Oct 6, 2022 at 9:52 PM

To: vcsmh@srmuniversity.ac.in, registrar@srmuniversity.ac.in, Dean Science & Humanities SRMUH
<deansh@srmuniversity.ac.in>, coord.rd@srmuniversity.ac.in, Dean Engineering SRMUH
<deanengineering@srmuniversity.ac.in>

Respected Sir,

I am glad to inform you that my project entitled "Low-frequency electronic noise studies and device engineering in artificial spin ice architecture" written in collaboration with Indian Institute of technology Delhi has been accepted under Tare scheme by SERB DST. The project holds for a duration of 3 years and provides a research grant of 15 lakhs over a period of three years. I would like to thank you all for your constant support and guidance.

Thanking you.

----- Forwarded message -----

From: **NEETI KESWANI** <keswani.neeti@gmail.com>

Date: Thu, 6 Oct, 2022, 9:22 pm

Subject: Fwd: SERB-Notification

To: <neeti.keswani@srmuniversity.ac.in>

----- Forwarded message -----

From: <SERB_Administrator@serbonline.in>

Date: Thu, 6 Oct, 2022, 12:40 pm

Subject: SERB-Notification

To: <serbinfo1@gmail.com>



Science and Engineering Research Board
(Statutory Body Established Through an Act of Parliament : SERB Act 2008)
Department of Science and Technology, Government of India

SCIENCE & ENGINEERING RESEARCH BOARD (SERB)

(Statutory Body Established Through an Act of Parliament : SERB Act 2008)

Science and Engineering Research Board
3rd & 4th Floor, Block II
Technology Bhavan, New Mehrauli Road
New Delhi - 110016

File Number: TAR/2022/000651

Dated: 06-Oct-2022

Subject: Project titled "Low-frequency electronic noise studies and device engineering in artificial spin ice architecture"

Dear Ms. Neeti Keswani,

We are happy to inform you that your application cited above has been approved by the Science and Engineering Research Board for funding under **Teachers Associateship for Research Excellence (TARE)**. The following are the approved items for a period of three years.

Research Grant ? As per SERB-TARE norms

Fellowship ? As per SERB-TARE norms

Overhead Charges ? As per SERB-TARE norms

1. This approval letter is valid subject to the fulfilment of all the eligibility criteria for the TARE and submission of required documents.
2. You are requested to submit the joining report in the host institute and submit relevant documents within one month from the date of receipt of this letter. Projects requires ethical / biosafety / stem cell / wildlife clearances etc.candidate will be allowed to join the host institute only after acquiring such clearances.
3. The grant will be effective from the date of joining in the host institution.
4. Follow the norms of host and parent institutions while implementing the project. Please visit our website www.serbonline.in for the terms & conditions of the grant.

Kindly quote the reference number in all future correspondence. The reference no. **TAR/2022/000651** should be mentioned in all research outputs(publications/patent etc.) arising from the TARE grant.

Kindly follow the below steps only then you will be able to acknowledge the approval letter:

1. Go to www.serbonline.in through your [credentialswww.serbonline.in](http://www.serbonline.in)
2. Go to Menu --> Proposal submission --> View submitted proposals

A certificate stating that any visit abroad for a period more than eight weeks would be undertaken after due permission from SERB, may also be submitted.

Kindly upload RTGS details of the parent as well as host institute to facilitate transfer of the fund as per the template

Yours sincerely,

(Dr. Arvind Chaudhary)

Scientist D

Ms. Neeti Keswani

Dept Of Physics, SRM University, Sonapat

SRM University , Plot No.39, Rajiv Gandhi Education City Delhi-ncr, Sonapat – Kundli Urban Complex,Post Office P.s.rai, Sonipat, Sonapat, Haryana-131029

***** LEGAL DISCLAIMER *****

Please do not reply to this mail !!

[SERB is now on Social-Media. Kindly follow us on Twitter: @serbonline <https://www.twitter.com/serbonline>]

This is a system generated information and does not require any signature. This E-Mail may contain Confidential and/or legally privileged Information and is meant for the intended recipient(s) only. If you have received this e-mail in error and are not the intended recipient/s, kindly notify us at info@serbonline.in and then delete this e-mail immediately from your system. Any unauthorized review, use, disclosure, dissemination, forwarding, printing or copying of this email or any action taken in reliance on this e-mail is strictly prohibited and may be unlawful. Internet communications cannot be guaranteed to be timely, secure, error or virus-free. The sender does not accept any liability for any errors, omissions, viruses or computer problems experienced by any recipient as a result of this e-mail.