



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2019 016477 8

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 48031918000124

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Rua Quirino de Andrade, 215

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP: 01049-010

País: Brasil

Telefone: 11 56270217

Fax: 11 56270103

Email: auin@unesp.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): MÉTODO PARA MODIFICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE LIPÍDEOS DE SUPERFÍCIE EM CÉLULAS DE BLASTOCISTO DE MAMÍFEROS

Resumo: A presente invenção refere-se ao método para modificação da composição de lipídeos de superfície em células de blastocisto bovino, cuja modificação ocorre durante a própria etapa de cultivo in vitro da produção in vitro de embriões. Dito processo é caracterizado por utilizar vesículas lipídicas multilamelares (MLVs) as quais alteram o perfil lipídico da membrana dos embriões, potencialmente conferindo diferente criotolerabilidade.

Figura a publicar: 1

Dados do Procurador

Procurador:

Nome ou Razão Social: Renan Padron Almeida

Numero OAB:

Numero API:

CPF/CNPJ: 33778301896

Endereço: Rua Joaquim Antunes 819

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP: 05415012

Telefone: 1156270570

Fax:

Email: renan.padron@unesp.br

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 3

Nome: GISELE ZOCCAL MINGOTI

CPF: 14955289878

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Clovis Pestana, 793

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 16050-680

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 2 de 3

Nome: MARCELO FÁBIO GOUVEIA NOGUEIRA

CPF: 07271078878

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av. Dom Antônio, 2100

Cidade: Assis

Estado: SP

CEP: 19806-900

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 3 de 3

Nome: PEDRO HENRIQUE BENITES AOKI

CPF: 36115471826

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av. Dom Antônio, 2100

Cidade: Assis

Estado: SP

CEP: 19806-900

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	GRU 3 29409161903370042.pdf
Comprovante de pagamento de GRU 200	Comprovante GRU 3 370042.pdf
Procuração	Proc e Posse 07-2018.pdf
Relatório Descritivo	Relatório.pdf
Reivindicação	Reivindicações.pdf
Desenho	Figuras.pdf
Resumo	Resumo.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

INSTRUÇÕES:

A data de vencimento não prevalece sobre o prazo legal. O pagamento deve ser efetuado antes do protocolo. Órgãos públicos que utilizam o sistema SIAFI devem utilizar o número da GRU no campo Número de Referência na emissão do pagamento. Serviço: 200-Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Clique aqui e pague este boleto através do Auto Atendimento Pessoa Física.

Clique aqui e pague este boleto através do Auto Atendimento Pessoa Jurídica.

Recibo do Pagador

BANCO DO BRASIL | 001-9 | 00190.00009 02940.916196 03370.042172 7 78760000007000

Nome do Pagador/CPF/CNPJ/Endereço				
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO CPF/CNPJ: 48031918000124				
RUA QUIRINO DE ANDRADE 215, SAO PAULO -SP CEP:01049010				
Sacador/Avalista				
Noosso-Número	Nr. Documento	Data de Vencimento	Valor do Documento	(=) Valor Pago
29409161903370042	29409161903370042	01/05/2019	70,00	
Nome do Beneficiário/CPF/CNPJ/Endereço				
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUST CPF/CNPJ: 42.521.088/0001-37				
RUA MAYRINK VEIGA 9 24 ANDAR ED WHITE MARTINS , RIO DE JANEIRO - RJ CEP: 20090910				
Agência/Código do Beneficiário			Autenticação Mecânica	
2234-9 / 333028-1				

BANCO DO BRASIL | 001-9 | 00190.00009 02940.916196 03370.042172 7 78760000007000

Local de Pagamento					Data de Vencimento	
PAGÁVEL EM QUALQUER BANCO ATÉ O VENCIMENTO					01/05/2019	
Nome do Beneficiário/CPF/CNPJ					Agência/Código do Beneficiário	
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUST CPF/CNPJ: 42.521.088/0001-37					2234-9 / 333028-1	
Data do Documento	Nr. Documento	Espécie DOC	Aceite	Data do Processamento	Nosso-Número	
02/04/2019	29409161903370042	DS	N	02/04/2019	29409161903370042	
Uso do Banco	Carteira	Espécie	Quantidade	xValor	(=) Valor do Documento	
29409161903370042	17	R\$			70,00	
Informações de Responsabilidade do Beneficiário					(-) Desconto/Abatimento	
A data de vencimento não prevalece sobre o prazo legal.						
O pagamento deve ser efetuado antes do protocolo.						
Órgãos públicos que utilizam o sistema SIAFI devem utilizar o número da GRU n					(+ Juros/Multa	
o campo Número de Referência na emissão do pagamento.						
Serviço: 200-Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de						
Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT					(-) Valor Cobrado	

Nome do Pagador/CPF/CNPJ/Endereço					Código de Baixa	
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO CPF/CNPJ: 48031918000124					Autenticação Mecânica -	
RUA QUIRINO DE ANDRADE 215,					Ficha de Compensação	
SAO PAULO-SP CEP:01049010						
Sacador/Avalista						



FUNDACAO PARA O DESENVOLVIMENTO DA UNESP Agência: 0239 Conta Corrente: 13-002549-6**DETALHE DO COMPROMISSO**

Convênio:	0033-0239-004900019792	Conta de Débito:	0239-000430023105
Tipo de Pagamento:	BLQ Outros		
Código de Barras:	00190000090294091619603370042172778760000007000		
No. compromisso banco:	1030412000100006	No. compromisso cliente:	370042/DS1 101009853
Nome/Razão Social do Beneficiário Original:	INPI - INST. NACIONAL DE PROPR		
Nome/Razão Social do Pagador Efetivo:	FUNDACAO PARA O DESENVOLVIMENT		
CPF/CNPJ do Pagador Efetivo:	57.394.652/0001-75		
Valor Nominal:	70,00		
Desc./Abat.:	0,00	Juros:	0,00
Data de Vencimento:	25/04/2019		
Data de Pagamento:	15/04/2019		
Situação:	Efetivado		
No. Lista de Débito:		No. Protocolo:	PGTFORN15042019900137937
Autenticação:	11CBC4E6083FFAC6E53F43E		

Valor a Pagar: 70,00[retornar](#)**Central de Atendimento Santander Empresarial**

Das 8h às 20h, de segunda a sexta-feira, exceto feriados.

4004-2125 (Regiões Metropolitanas)
0800 726 2125 (Demais Localidades)
0800 723 5007 (Pessoas com deficiência auditiva ou de fala)

SAC - Atendimento 24h por dia, todos os dias.

0800 762 7777

0800 771 0401 (Pessoas com deficiência auditiva ou de fala)

Ouvidoria - Das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira, exceto feriado.

0800 726 0322

0800 771 0301 (Pessoas com deficiência auditiva ou de fala)

[imprimir](#)

PROCURAÇÃO

Pelo presente instrumento,

a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, CEP 01.049-010, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 48.031.918/0001-24, doravante designada simplesmente UNESP, neste ato, representada por seu Magnífico Reitor, Prof. Dr. **SANDRO ROBERTO VALENTINI**, de acordo com o Art. 34, I de seu Estatuto, ou quem legalmente o substitua,

nomeia e constitui seu procurador, **RENAN PADRON ALMEIDA**, brasileiro, portador do RG nº 43.746.608-5, SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 337.783.018/96,

outorgando-lhe poderes para representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Intelectual – INPI e outras instituições competentes, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de

invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço, coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, cultivares, direitos de autor, de programas de computador e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições, autorizações para cópias, termos de cessão de direitos, termos de gestão e compartilhamento de propriedade intelectual, documentos diversos relacionados ao processo administrativo de proteção de direitos de propriedade intelectual, incluindo, mas não se limitando, aos documentos já utilizados pelo INPI, bem como àqueles que vierem a ser adotados e utilizados para instrução processual de patentes, modelos de utilidades, marcas, desenhos industriais e programas de computador, pagar taxas, retribuições, impostos, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, efetuar pagamentos e receber restituições, dando as respectivas quitações, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, averbar contratos de licença e transferências de tecnologia, elaborar notificações extrajudiciais, requerer prorrogação dos prazos de proteção, fazer declarações, opor, protestar, impugnar, recorrer, pedir reconsideração, manifestar-se sobre oposições e recursos, obter vista de processos, cumprir exigências, apresentar defesas escritas ou orais, desistir, replicar, transigir, receber, juntar e retirar documentos, requerer caducidade e contestar pedido de caducidade, requerer e contestar nulidade administrativa e licença compulsória, preencher qualquer tipo de formalidade, requerer anotação e averbação de cessão, alterações de nome e sede, proceder à publicação de editais de chamamento para instruir, elaborar, firmar e acompanhar contratos de transferência de tecnologia e/ou de licenciamento com exclusividade ou não, e praticar para o fim mencionado

Agência UNESP de Inovação

Rua Quirino de Andrade, 215 – 9º andar - Centro

CEP. 01049-010, São Paulo/SP - Brasil

Fone: +55 11 5627 0696 - e-mail: auin@unesp.br

todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil em benefício da Outorgante.

São Paulo, 16 de julho de 2018.



Srg Roberto Nobre

UNESP

pl Prof. Dr. Sandro Roberto Valentini

Reitor

SERGIO ROBERTO NOBRE
VICE-REITOR NO EXERCÍCIO DA REITORIA

9.º TABELIÃO DE NOTAS

Rua Marconi, 12 - 9.º andar - CEP 01047-000 - São Paulo
Telefone: (11) 3258-2011 - Fax: (11) 2174-6858
www.nopcartorio.com.br



Reconheço a 1 firma com valor econômico por semelhança de SERGIO ROBERTO NOBRE, do que dou fé.

Em tesº da verdade. ANDREI BARRETO DA SILVA -
São Paulo/Capital, 24 de julho de 2018. Valor recebido R\$ 9,25
Válido somente com selo de autenticidade. Selos pagos por verba



Termo de Posse e Compromisso do Professor Doutor Sandro Roberto Valentini como Reitor da UNESP

Nos dezesseis dias do mês de janeiro de dois mil e dezessete, às catorze horas e trinta minutos, no Teatro Santander, São Paulo, em sessão pública e solene do Conselho Universitário, o Professor Doutor Sandro Roberto Valentini, por este ato, toma posse na função de Reitor da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", com mandato de quatro anos, a contar de 15 de janeiro de 2017, conforme Decreto de nomeação de 28.11.2016, do excelentíssimo senhor Geraldo Alckmin, Governador do Estado de São Paulo, publicado no Diário Oficial do Estado de 29 de novembro de 2016 e retificado conforme publicação de 22 de dezembro de 2016. Na oportunidade, o empossado assume o compromisso de cumprir e fazer cumprir o Estatuto, o Regimento Geral e a legislação da UNESP, bem como as leis maiores do ensino no país. Para constar, foi elaborado o presente termo, assinado pelo Professor Doutor Julio Cezar Durigan, magnífico Reitor da UNESP, e pelo Professor Doutor Sandro Roberto Valentini, ora empossado, São Paulo, 16 de janeiro de 2017.

[Handwritten signatures and scribbles]

9.º TFE
9.º TFE
9.º TFE

9.º TABELIÃO DE NOTAS
Rua Marconi, 124 - 1.º andar - CEP 01047-000 - São Paulo
Telefone: (11) 3259-2611 - Fax: (11) 2174-6858
www.nonoartorio.com.br

Reconheço as 3 firmas sem valor econômico por semelhança de JULIO CEZAR DURIGAN, SANDRO ROBERTO VALENTINI, MARIA DALVA SILVA PAGOTTO. do que dou fé.

Em tes. da verdade. GUSTAVO FONTANA ANDOLPHO - São Paulo/Capital, 18 de Junho de 2017. Valor recebido R\$ 17.10
"Válido somente com selo de autenticidade. Selos pagos por verba"

COLEGIO NOTARIAL DO BRASIL
113787
FIRMA 2
1020AA0191660

COLEGIO NOTARIAL DO BRASIL
113787
FIRMA 1
1020AA0622948

COLEGIO NOTARIAL DO BRASIL
113787
FIRMA 3
1020A20395514

06 MAR 2017

COLEGIO NOTARIAL DO BRASIL
113787
FIRMA 3
1020A20395514

Artigo 1º - É declarada de utilidade pública a Associação Maestro Cuzábio Possidônio Martins, com sede em Apiaí.
Artigo 2º - Esta lei entra em vigor na data de sua publicação.
Falação dos Bandeirantes, 28 de novembro de 2016.
GERALDO ALCKMIN
Márcio Fernando Elias Rosa
Secretário de Justiça e da Defesa da Cidadania
Samuel Moreira da Silva Junior
Secretário-Chefe da Casa Civil
Publicada na Assessoria Técnica da Casa Civil, aos 28 de novembro de 2016.

Atos do Governador

DECRETOS(S)

DECRETOS DE 28-11-2016

Dispensando, a pedido e a partir de 25-11-2016, João Batista Moraes de Andrade, RG 3.704.467-9, da Função de Diretor Presidente da Fundação Memorial da América Latina.
Designando, Irineu Ferraz Carvalho, RG 6.951.119-0, Chefe de Gabinete, da Fundação Memorial da América Latina, para responder pelo expediente da Presidência da Fundação.
Nomeando, com fundamento no § 1º do art. 7º da Lei 952-76, e nos termos do art. 30 do Estatuto da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Unesp, aprovado pelo Dec. 29.720-89, e alterações:
Sandro Roberto Valentini para exercer a função de Reitor da aludida Universidade, com mandato de 4 anos, a partir de 16-1-2017;
Sérgio Roberto Nobre para exercer a função de Vice-Reitor da aludida Universidade, com mandato de 4 anos, a partir de 16-1-2017.

DESPACHOS DO GOVERNADOR

DESPACHOS DO GOVERNADOR, DE 28-11-2016

No processo SE-542-2016 (SG-118.809-16), sobre restabelecimento de débito: "Diante dos elementos de instrução constantes dos autos, em especial da representação do Secretário da Educação e da Cota 253-2016, da Assessoria Jurídica do Gabinete do Procurador Geral do Estado, autorizo que o restabelecimento do débito do Município de Itapilópolis para com o Estado, decorrente da não aprovação de contas dos adiantamentos feitos ao Convênio celebrado em 2-7-2011, exercícios 2012, 2013 e 2015, faça-se em 24 parcelas mensais e consecutivas, observadas as normas legais e regulamentares atinentes à espécie e às recomendações assinaladas no pronunciamento do órgão jurídico-consultivo."
No processo SE-1046-2016 (SG-118.810-16), sobre restabelecimento de débito: "Diante dos elementos de instrução constantes dos autos, em especial da representação do Secretário de Educação e da Cota 253-2016, da Assessoria Jurídica do Gabinete do Procurador Geral do Estado, autorizo que o restabelecimento do débito do Município de Garça para com o Estado, decorrente da não aprovação de contas referente ao exercício de 2015 do adiantamento do Convênio celebrado em 5-7-2011, faça-se em 24 parcelas mensais e consecutivas, observadas as normas legais e regulamentares atinentes à espécie e às recomendações assinaladas no pronunciamento do órgão jurídico-consultivo."
No processo GBMar-16.075-16 (SG-107.997-16), sobre contratação de guarda-viagem: "A vista dos elementos de instrução do processo, com fundamento no inc. I do art. 1º da LC 1.093/2009, regulamentada pelo Dec. 34.682-2009, bem como das manifestações das Secretarias de Planejamento e Gestão e da Fazenda, autorizo, comprovada a necessidade temporária de excepcional interesse público, a Polícia Militar do Estado de São Paulo a adotar as providências necessárias para a realização de processo seletivo simplificado, visando à contratação de 600 Guarda-Viagem, por tempo determinado e pelo prazo máximo de 5 meses, correspondente ao período de novembro/2016 a março/2017, tendo por limite o valor dispendido no período relativo à contratação anterior (nov/2015 a mar/2016), de modo que não haja expansão das despesas a serem cobertas pelo erário, obedecidos os demais preceitos legais e regulamentares atinentes à espécie."

Casa Civil

GABINETE DO SECRETÁRIO

Despacho do Secretário, de 23-11-2016
No processo CC 34660-2016, em que é interessada Casa Civil, sobre pagamento por indenização à Empresa Armaem Turismo e Eventos-ME, devido a fornecimento de refeições não constantes em contrato inicialmente celebrado: "A vista dos elementos que instruíam os autos, notadamente o contrato no Relatório Final apresentado pela Comissão de Apuração Preliminar, às fls. 316/326, complementado às fls. 334/335, no qual verifica que não houve má-fé por parte dos envolvidos, bem como inexistência de eventual ilegalidade; o Parecer da Consultoria Jurídica da Secretaria de Governo 478-2016, às fls. 338/343, que se manifestou pela Viabilidade do Pagamento, uma vez preenchidos todos os requisitos indicados nos incs. I a IV do art. 1º do Dec. 40.177-95; bem como o despacho da Chefe de Gabinete, às fls. 344/346, no qual concluiu no art. 255, parágrafo 3º, da Lei 10.261-6/01, com redação dada pela LC 942-2013, propõe o arquivamento da Apuração Preliminar, tendo em vista que não ficou caracterizado ilícito administrativo; e, com fundamento no princípio geral do direito que prescreve o enriquecimento sem causa, autorizo o pagamento à empresa Armaem Turismo e Eventos - Ltda - ME, a título indenizatório, da importância de R\$ 13.500,00, decorrente da prestação de serviços de fornecimento de 300 refeições, sem cobertura contratual, no dia 19 de março do corrente ano, no Hotel Fazenda Típica Atibaia/SP, aos participantes do III Conferência Estadual LGBT. Concomitante-se a Corregedoria Geral da Administração, conforme disposto no art. 1º, V, alínea (a), do Dec. 53.334-2008."

Governo

FUNDO SOCIAL DE SOLIDARIEDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO

CHEFIA DE GABINETE

Extrato de 2º Termo de Aditamento ao Convênio Convênio FUSSESP 216/2014 - Processo FUSSESP 37236/2014.
Parecer CI 198/2016
Participes: Fundo Social de Solidariedade do Estado de São Paulo e o Município de Burtama, por meio de seu Fundo Social de Solidariedade.
Cláusula Primeira: O 1º termo de aditamento ao convênio supracitado, celebrado em 23-12-2014 e o Plano de Trabalho que o integra, juntos, respectivamente, às fls. 85 a 88 e 73 a 75 dos autos do Processo FUSSESP 37236/2014, ficam retificados para constar que serão capacitados 6 e não 8 turnos por meio da

avença ora aditada, ficando restabelecido, assim, o número de turnos previsto no instrumento original de ajuste.
Parágrafo Primeiro - A vista do conteúdo no "caput" desta cláusula fica retificada a cláusula primeira do aludido 1º termo de aditamento para constar que será transferido ao CONVÊNIO, no total, a quantia de R\$ 7.320,00.
Parágrafo Segundo - Os recursos financeiros remanescentes sob a responsabilidade do FUSSESP, serão transferidos ao CONVÊNIO de acordo com o Plano de Trabalho que integra o presente termo de aditamento, plano esse juntado às fls. 220 a 228 dos autos do Processo FUSSESP 37236/2014.
Cláusula Segunda: A cláusula segunda do mencionado 1º termo de aditamento fica também retificada para constar que o valor correto do convênio é de R\$ 56.992,63, dos quais R\$ 28.282,63 a cargo do FUSSESP e R\$ 28.710,00 a cargo do CONVÊNIO.
Cláusula Terceira: A carga horária inerente ao Curso de Assistente de Cateleireiro, ministrado no âmbito do Projeto "Escola de Beleza" fica reduzida a partir da 3ª turma, em conformidade com o plano de trabalho a que se refere o § 2º da cláusula primeira deste termo.
Cláusula Quarta: A cláusula sexta do convênio original, aludida pelo 1º termo de aditamento, sofre nova modificação e passa a vigorar com a seguinte redação:
"Cláusula Sexta: O prazo de vigência do presente convênio é de 42 meses, contados da data de assinatura do presente instrumento."
Data de assinatura: 28-11-2016.

CASA MILITAR

Resolução CMIL 17-610 - CedeC, de 28-11-2016
Edita o Plano Preventivo de Defesa Civil para erosão costeira, inundações costeiras e enchentes/alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos como ressacas do mar e marés altas.
Considerando as atribuições legais consubstanciadas nos Decretos Estaduais nº 40.151, de 16-06-95 e nº 48.526, de 04-03-04, deste Secretário Chefe da Casa Militar e Coordenador Estadual de Defesa Civil.
Considerando que a Coordenadoria Estadual de Defesa Civil (CEDEC) desenvolve, de acordo com as peculiaridades de cada região, planos preventivos e de contingência visando à minimização de desastres;
Considerando o aumento do número, da frequência e da magnitude de eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos, como as ressacas do mar e as marés altas anômalas na costa do Estado de São Paulo, em especial desde o final da década de 1990;
Considerando que 52% das praias do Estado de São Paulo se encontram em risco alto e muito alto de erosão costeira;
Considerando os efeitos desses perigos costeiros, traduzidos em elevados prejuízos socioeconômicos a diversos tipos de transtornos à população, ao patrimônio público e privado, aos serviços e ao meio ambiente;
Considerando a necessidade da articulação do Sistema Estadual de Defesa Civil, para que, em conjunto com os municípios localizados nessas áreas, possam enfrentar as situações adversas em razão desses eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos; resolve:
Artigo 1º - Editar o Plano Preventivo de Defesa Civil (PPDC) para erosão costeira, inundações costeiras e enchentes/alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos (ressacas do mar e marés altas), que passa a vigorar nos termos desta resolução e seus anexos.

Artigo 2º - O PPDC a que se refere o "caput" deste artigo, abrangendo os quatro setores costeiros do Estado de São Paulo, englobando as Coordenadorias Estaduais de Defesa Civil de Registro (REDEC-1), Baixada Santista (REDEC-2) e São José dos Campos e Litoral Norte (REDEC-3).
Artigo 3º - O Plano Preventivo de Defesa Civil (PPDC) para erosão costeira, inundações costeiras e enchentes/alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos (ressacas do mar e marés altas) tem a seguinte composição:
I - Órgão Central: a Casa Militar, representada pela Coordenadoria Estadual de Defesa Civil (CEDEC);
II - Órgãos Regionais: as Coordenadorias Regionais de Defesa Civil de Registro (REDEC-1), Baixada Santista (REDEC-2) e São José dos Campos e Litoral Norte (REDEC-3);
III - Órgãos Setoriais: a Marinha do Brasil; o Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), o Instituto Oceanográfico (IO) da Universidade de São Paulo, o Instituto Geológico (IG), Centro de Pesquisa de Tempo e Estudos Clímicos (CPTCE), o Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT), o Departamento de Ciências do Mar da Universidade Federal de São Paulo, o Centro de Estudo e Pesquisas sobre Desastres (CEPED/USP), o Corpo de Bombeiros e a Polícia Ambiental do Estado de São Paulo.

IV - Órgãos Municipais: as Prefeituras Municipais envolvidas no Plano de Contingência (INMET), o Instituto Oceanográfico (IO) da Universidade de São Paulo, o Instituto Geológico (IG), Centro de Pesquisa de Tempo e Estudos Clímicos (CPTCE), o Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT), o Departamento de Ciências do Mar da Universidade Federal de São Paulo, o Centro de Estudo e Pesquisas sobre Desastres (CEPED/USP), o Corpo de Bombeiros e a Polícia Ambiental do Estado de São Paulo.

ANEXO I
Normas e procedimentos do Plano Preventivo de Defesa Civil (PPDC) para erosão costeira, inundações costeiras e enchentes/alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos (ressacas do mar e marés altas)

TÍTULO I
Disposições Preliminares
Artigo 1º - O Plano Preventivo de Defesa Civil (PPDC) para erosão costeira, inundações costeiras e enchentes/alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos (ressacas do mar e marés altas), tem como objetivo principal prevenir as ações das Coordenadorias Regionais e Municipais de Defesa Civil na minimização dos efeitos desses eventos no âmbito dos quatro setores costeiros do Estado de São Paulo.
Artigo 2º - O Plano se baseia na adoção de medidas para conhecimento antecipado das ocorrências de eventos extremos especificados no artigo anterior, nas ações dos órgãos de defesa civil e nas edições de Planos de Contingência para os municípios sujeitos a esses eventos.
Artigo 3º - Para efeito desta resolução, seguem as seguintes considerações e conceitos:
I - Eventos Meteorológicos-Oceanoográficos Extremos: Marés Meteorológicos Positivos e Ressacas do Mar
Eventos associados à influência de fatores meteorológicos (ações extratropicais, frentes frias), oceanoográficos (sobreelevação do nível do mar e ondas energéticas), astronômicos (marés de sizígia e de equinócio) e sazonais (efeito estereótipo devido ao aquecimento do oceano durante o verão). Quanto maior o número de fatores ocorrendo em conjugação, maiores serão os impactos, os efeitos danosos e os prejuízos na zona costeira, e principais perigos gerados por esses eventos na costa são: erosão costeira, inundações costeiras, enchentes e alagamentos.
II - Marés Altas Anômalas
Trata-se de um termo popular para se referir à sobreelevação do nível médio do mar devido à ocorrência de uma mare meteorológica positiva, em especial se conjugada a uma mare de sizígia. Podem ocorrer sem a atuação de forte agitação marítima, portanto sem associação com uma ressaca.

III - Erosão costeira
O resultado do conjunto de processos sedimentares que atuam na praia pode ser medido por meio do seu balanço sedimentar que, em outras palavras, a relação entre as perdas/saídas e os ganhos/entradas de sedimentos nessa praia. Quando o balanço sedimentar da praia for negativo, ou seja, quando a saída/perda de sedimentos for maior do que a entrada/ganho de sedimentos, haverá déficit sedimentar, predominando assim o processo erosivo.
IV - Inundação costeira
Submersão temporária de terrenos marginais à linha de costa oceânica e estuarina/lagunar, causada pela ocorrência de marés altas anômalas e ressacas.
V - Enchentes associadas a marés altas anômalas e ressacas
Submersão temporária de áreas marginais a cursos de água doce ou salobra na planície costeira, associada ao transbordamento anal fluvial/lagunar devido à ocorrência de precipitação intensa e à incapacidade de escoamento das águas para o estuário/laguna, ou o canal de maré ou a praia, pelo efeito do empilhamento de água na costa/maré alta anômala.
VI - Alagamentos associados a marés altas anômalas e ressacas
Alagamento de área em ruas, calçadas ou outras infraestruturas urbanas devido à superação da capacidade de escoamento de sistemas de drenagem urbana, em decorrência de precipitação intensa, maré alta anômala e ressaca (por galgamento sobre estruturas urbanas em áreas com erosão costeira acelerada).
VII - Vento Previsto do Quadrante Sul
Durante os eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos, ocorreram do quadrante sul, apresentando direções SW, SSW, S e SSE.
VIII - Altura e Direção de Ondas Significativas
A altura de uma onda marinha é definida como a diferença de nível entre a sua crista e o seu cavado. Como as alturas das ondas podem variar bastante, para se medir o estudo do mar é utilizada a altura significativa das ondas, que corresponde à média do tempo superior das ondas com maior altura registradas durante um período de tempo.
TÍTULO II
Do Funcionamento
CAPÍTULO I
Das Diretrizes Técnicas
Artigo 4º - O Plano Preventivo tem como base fundamental para a erosão costeira:
1. Prevenção de condições meteorológicas associadas à elevação do nível do mar junto à costa;
2. Elevação do nível do mar prevista (altura das ondas, elevação do mar e maré astronômica);
3. Mapa de risco à erosão costeira.
Parágrafo único: Para inundações costeiras e enchentes/alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos (ressacas do mar e marés altas), o Plano tem como base:
1. Prevenção de condições meteorológicas associadas à elevação do nível do mar junto à costa;
2. Elevação do nível do mar prevista (altura das ondas, elevação do mar e maré astronômica);
3. Mapa de risco à inundações costeiras e enchentes/alagamentos causados por marés altas e ressacas.
CAPÍTULO II
Da Estrutura
Artigo 5º - O Plano Preventivo para os perigos costeiros tratados nesta resolução está estruturado em 3 (três) níveis, incluindo, progressivamente, a possibilidade de ocorrências de ressacas e marés altas, a saber:
I - Observação: Vento previsto do quadrante sul (SSW a SSE) até 60 km/h, ondas de quadrante sul (SSW a SSE) com altura significativa inferior a 2,0 metros e elevação de maré (astronômica mais meteorológica) prevista até 1,8 metros;
II - Atenção: Vento previsto do quadrante sul (SSW a SSE) entre 60 e 80 km/h, ondas de quadrante sul (SSW a SSE) com altura significativa de 2,0 a 3,0 metros ou elevação de maré (astronômica mais meteorológica) prevista entre 1,8 a 2,0 metros;
III - Alerta: Vento previsto do quadrante sul (SSW a SSE) acima de 80 km/h, ondas de quadrante sul (SSW a SSE) com altura significativa acima de 3,0 metros ou elevação de maré (astronômica mais meteorológica) prevista acima de 2,0 metros.
§ 1º - Para cada nível estão previstos procedimentos operacionais, que visam à minimização das consequências desses eventos.
CAPÍTULO III
Dos Procedimentos Operacionais
Artigo 6º - Os procedimentos operacionais de contingência previstos para os diferentes níveis, segundo o artigo 5º, são os seguintes:
I - Nível de Observação
1) Coordenadoria Estadual de Defesa Civil (CEDEC):
a) monitorar os critérios de vento e ondas do quadrante sul e elevação do mar;
b) acompanhar, através das REDECs, as Coordenadorias Municipais de Defesa Civil (COMDEC) na operação dos Planos de Contingência;
c) convocar, quando necessário, os órgãos envolvidos para avaliação da operação do Plano;
d) emitir informações meteorológico-oceanoográficas às REDECs e COMDECs.
2) Coordenadoria Regional de Defesa Civil (REDEC):
a) atender à convocação da CEDEC, para reunião dos órgãos envolvidos;
b) acompanhar as Coordenadorias Municipais de Defesa Civil (COMDEC) na operação dos Planos de Contingência;
c) acompanhar as previsões, avisos e alertas emitidos pela CEDEC.
3) Coordenadorias Municipais de Defesa Civil (COMDECs):
a) acompanhar as previsões, avisos e alertas emitidos pela CEDEC;
b) elaborar e desenvolver o Plano de Contingência Municipal para os perigos costeiros associados a eventos meteorológico-oceanoográficos extremos.
II - Nível de Atenção
1) Coordenadoria Estadual de Defesa Civil (CEDEC)
a) proceder a totalidade dos itens definidos para o nível de observação;
b) convocar reunião dos órgãos envolvidos, quando da mudança do nível, se for o caso;
c) registrar as informações acerca das vistas de campo efetuadas pelas Coordenadorias Municipais de Defesa Civil (COMDECs);
d) comunicar o evento ao REDEC, COMDEC e órgãos de apoio, por meio de SMS e boletim meteorológico;
e) comunicar ao REDEC e COMDEC, por meio de SMS a mudança de nível do Plano.
2) Coordenadoria Regional de Defesa Civil (REDEC)
a) proceder a totalidade dos itens definidos para o nível de observação;
b) informar à CEDEC as vistas de campo realizadas pelas COMDEC;
c) Coordenadorias Municipais de Defesa Civil (COMDEC):
a) proceder a totalidade dos itens definidos para o nível de observação;
b) enviar alertas para a população e veículos de comunicação;
c) adotar as medidas previstas nos respectivos planos de contingência municipal.
III - Nível de Alerta
1) Coordenadoria Estadual de Defesa Civil (CEDEC)
a) proceder a totalidade dos itens definidos para o nível de atenção;
b) viabilizar os meios logísticos e operacionais suplementares às COMDEC, quando solicitados;
c) comunicar ao REDEC, COMDEC e órgãos de apoio, por meio de SMS a mudança de nível do Plano.
2) Coordenadoria Regional de Defesa Civil (REDEC)

a) proceder a totalidade dos itens definidos para o nível de atenção;
3) Coordenadorias Municipais de Defesa Civil (COMDEC)
a) proceder a totalidade dos itens definidos para o nível de atenção e adotar as medidas previstas nos respectivos planos de contingência municipal.
TÍTULO IV
Disposições Gerais
Artigo 7º - O Plano Preventivo encontra-se em condições de operacionalidade e sua implantação permite às Coordenadorias Municipais de Defesa Civil (COMDEC) a adoção de ações preventivas que visam minimizar ou até eliminar as consequências advindas da ocorrência de eventos.
ANEXO II
Procedimentos para a elaboração do Plano de Contingência Municipal para erosão costeira, inundações costeiras e alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos (ressacas do mar e marés altas).
Para a edição dos Planos de Contingência de erosão costeira, inundações costeiras e alagamentos causados por eventos meteorológicos-oceanoográficos extremos (ressacas do mar e marés altas), deverão ser consideradas as seguintes ações de forma a contemplar os aspectos locais/municipais e suas peculiaridades:
1. Mapear e monitorar as áreas sujeitas aos perigos costeiros citados nesta resolução;
2. Divulgar os alertas e boletins da CEDEC para a população municipal;
3. Deslocar agentes públicos para pontos estratégicos ou de interesse, suscetíveis aos eventos dessa resolução;
4. Mobilizar as equipes de serviços públicos para limpeza, reparos e desobstruções;
5. Determinar a evacuação de moradores dos locais;
6. Definir abrigos provisórios para a população afetada;
7. Determinar o isolamento de ruas e avenidas sujeitas a inundações costeiras e enchentes/alagamentos;
8. Atualizar os dados e informações dos órgãos que compõem o sistema de contingência municipal;
9. Solicitar o apoio suplementar da CEDEC.

Planejamento e Gestão

GABINETE DO SECRETÁRIO

Extrato do 3º Termo Aditivo
PROCESSO SPDR 2274/2012
CONTRATO 032/2012 - GS
LOCADOR: SECRETARIA DE PLANEJAMENTO E GESTÃO
LOCADOR: YUNES - PARTICIPAÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E NEGÓCIOS LTDA
CNPJ: 03.479.283/0001-94
CLAUSULA PRIMEIRA - DA PRORROGAÇÃO
O prazo de vigência do contrato fica prorrogado por mais 01 (um) mês, de 13-11-2016 a 12-12-2016.
CLAUSULA SEGUNDA - DO VALOR E RECURSOS ORÇAMENTÁRIOS
O valor total estimado do presente contrato passa a ser de R\$ 420.344,80 para o período de 01 (um) mês, para o presente exercício, onerando a classificação orçamentária 04.122.2909.5515.0000, Natureza de Despesa 33.90.39-91, Unidade de Despesa 29.01.01.
CLAUSULA TERCEIRA - DA RATIFICAÇÃO
Permanecem em vigor as demais cláusulas e condições contratuais não alteradas pelo presente instrumento e que não se revelarem com o mesmo conteúdo. E por estarem assim, justas e acertadas, firmam as partes o presente instrumento na presença de duas testemunhas, que também assinam para todos os fins e efeitos de direito.
ASSINATURA: 13-11-2016

UNIDADE CENTRAL DE RECURSOS HUMANOS

Instrução Conjunta UCRH/SPprev 04, de 25-11-2016
A Unidade Central de Recursos Humanos - UCRH, da Secretaria de Planejamento e Gestão e a São Paulo Previdência - SPPREV, em razão da edição da Lei Complementar 669, de 20-12-1991 que instituiu o Adicional de Local de Exercício para os servidores do Quadro do Magistério - OM, com alterações posteriores, e Lei Complementar 687, de 7 de outubro de 1992 que instituiu o Adicional de local de Exercício para os Servidores do Quadro de Apoio Escolar - QAE e alterações posteriores, as quais abrangem servidores inativos, expedem a presente instrução conjunta:
1 - ADICIONAL DE LOCAL DE EXERCÍCIO - QUADRO DO MAGISTÉRIO - INATIVO - Para fins de demonstração dos valores percebidos pelos servidores a título de Adicional de Local de Exercício fica estabelecido o formulário INFORMATIVO, conforme Anexo integrante dessa Instrução.
1.1 - Do formulário INFORMATIVO - ARTIGO 1º DA LC 669/91, deverão constar:
1.1.1 - Dados do órgão e unidade do servidor (Campo [1]);
1.1.2 - Dados de identificação do servidor (Campo [2]);
1.1.3 - Período(s) de recebimento da vantagem (Campo [3]);
1.1.4 - Total (em dias) correspondente ao recebimento da vantagem (Campo [4]);
1.1.5 - Coeficiente da Jornada/Carga Horária multiplicado pelo UBV (Campo [5]);
1.1.6 - Valor total (Campo [6]) = Total de [4] multiplicado pelo total de [5];
1.1.7 - Total do tempo de contribuição para a aposentadoria (em dias, conforme exemplo no rodapé do formulário) (Campo [7]);
1.1.8 - Valor total dividido pelo tempo de contribuição (Campo [8]) = Total de [6] dividido pelo total de [7];
1.1.9 - Encargamento (Campo [9]). Deve ser preenchido com a data na qual o documento foi elaborado e a assinatura e carimbo do CHR/DIR.
2 - ADICIONAL DE LOCAL DE EXERCÍCIO - QUADRO DE APOIO ESCOLAR - INATIVO - Para fins de demonstração dos valores percebidos pelos servidores a título de Adicional de Local de Exercício fica estabelecido o formulário INFORMATIVO, conforme Anexo integrante dessa instrução.
2.1 - Do formulário INFORMATIVO - ARTIGO 1º DA LC 687/92, deverão constar:
2.1.1 - Dados do órgão e unidade de servidor (Campo [1]);
2.1.2 - Dados de identificação do servidor (Campo [2]);
2.1.3 - Período(s) de recebimento da vantagem (Campo [3]);
2.1.4 - Total (em dias) correspondente ao recebimento da vantagem (Campo [4]);
2.1.5 - Coeficiente multiplicado pela UBV (Campo [5]);
2.1.6 - Valor total (Campo [6]) = Total de [4] multiplicado pelo Total de [5];
2.1.7 - Total do tempo de contribuição para a aposentadoria (em dias, conforme exemplo no rodapé do formulário) (Campo [7]);
2.1.8 - Valor total dividido pelo tempo de contribuição (Campo [8]) = Total de [6] multiplicado pelo total de [7];
2.1.9 - Encargamento (Campo [9]). Deve ser preenchido com a data na qual o documento foi elaborado e a assinatura e carimbo do CHR/DIR.
3 - Esta instrução entra em vigor na data de sua publicação, retroagindo seus efeitos à vigência das respectivas Leis Complementares.
UCRH/SPPREV em 25-11-2016



do Norte: Rua Rui Barbosa: 1.213,18 m² de recapamento, no trecho entre as Ruas Luiz Gonzaga e Rio de Janeiro; Rua Luiz Gonzaga: 868,50 m² de recapamento, no trecho entre as Ruas Rui Barbosa e Bernardino Pinto.

PARÁGRAFO ÚNICO: Inalterado.
CLÁUSULA SEGUNDA: O presente Convênio, que trata das Obrigações dos Partícipes, passa a ter a seguinte redação: Para a execução do presente Convênio o ESTADO e o MUNICÍPIO terão as seguintes obrigações:

- I - COMPETE AO ESTADO:
a) Inalterada;
b) Inalterada;
c) Inalterada;
II - COMPETE AO MUNICÍPIO:
a) Inalterada;
b) Inalterada;
c) Inalterada;
d) Inalterada;
e) Inalterada;
f) Inalterada;
g) Inalterada;
h) Inalterada;

PARÁGRAFO PRIMEIRO: A prestação de contas a que se refere a alínea "e" do inciso II desta cláusula será encaminhada pelo MUNICÍPIO ao ESTADO, no prazo máximo de 30 (trinta) dias contados do encerramento da obra detalhada no cronograma físico-financeiro às fls. 31 e 106, e será encaminhada aos autos do processo correspondente para exame por parte do órgão competente.

PARÁGRAFO SEGUNDO: Inalterado;
PARÁGRAFO TERCEIRO: Inalterado;
CLÁUSULA TERCEIRA: A Cláusula Quarta, que trata do Valor, passa a ter a seguinte redação: O valor do presente Convênio é de R\$ 175.408,35, dos quais R\$ 160.000,00, de responsabilidade do ESTADO e o restante de responsabilidade do MUNICÍPIO. Ficam mantidas todas as disposições do Convênio firmado em 16-05-2014 e aditado em 29-08-2016, naquilo em que não colidirem com as ora estabelecidas.

ASSINATURA: 21-12-2016
Extrato de Termo de Aditamento
1º Termo de Aditamento
Processo: 158022/2016 (0780/2014)
CONVÊNIO: 496/2014
PARECER JURÍDICO: 708/2016
Objeto: Construção de Barracão Múltiplo Uso
PARTÍCIPES: CASA CIVIL/SUBSECRETARIA DE RELACIONAMENTO COM MUNICÍPIOS E O MUNICÍPIO DE PIRAJUÍ

CLÁUSULA PRIMEIRA: A Cláusula Primeira, que trata do Objeto, passa a ter a seguinte redação: O presente Convênio tem como objeto a transferência de recursos financeiros para a execução de execução de construção de um Barracão Múltiplo Uso com área de 145,90m², localizado na Avenida da Saúde s/nº, Centro, conforme projeto às fls. 132/9.

1. Limpeza manual do terreno: 470,00m². 2. Brica de concreto p/ fundação: 182,60m; 3. Laje pré-fabricada: 172,00m²; 4. Alvenaria em bloco cerâmico: 398,49m³; 5. Porta-linha com batente de madeira: 12 pc; 6. Vidro liso: 27,18m²; 7. Chapisco: 972,98m²; 8. Revestimento em placa cerâmica: 106,31m²; 9. Piso cerâmico esmaltado: 201,79m²; 10. Piso regularização e compactação: 309,10m²; 11. Estrutura metálica p/ cobertura: 190,00kg; 12. Telha de barro: 172,00m³; 13. Calhas e rufos: 92,40m; 14. Bacia sifonada c/ acoplada: 05 pc; 15. Lavatório de louça 01 pc; 16. Luminária: 28 pc; 17. Entrada de gás GLP c/ dois botijões de 13kg: 01 cx; 18. Interfone manual p/ quimico de 04kg: 02 pc; 19. Pintura tinta látex amarelo: 400,44m²; 20. Instalações hidráulicas tubo PVC: 88,00m; 21. Serviços complementares diversos: 44,30m³.

PARÁGRAFO ÚNICO: Inalterado.
CLÁUSULA SEGUNDA: A Cláusula Terceira, que trata das Obrigações dos Partícipes, passa a ter a seguinte redação: Para a execução do presente Convênio o ESTADO e o MUNICÍPIO terão as seguintes obrigações:

- I - COMPETE AO ESTADO:
a) Inalterada;
b) Inalterada;
c) Inalterada;
II - COMPETE AO MUNICÍPIO:
a) Inalterada;
b) Inalterada;
c) Inalterada;
d) Inalterada;
e) Inalterada;
f) Inalterada;
g) Inalterada;
h) Inalterada;

PARÁGRAFO PRIMEIRO: A prestação de contas a que se refere a alínea "e" do inciso II desta cláusula será encaminhada pelo MUNICÍPIO ao ESTADO, no prazo máximo de 30 (trinta) dias contados do encerramento da obra detalhada no cronograma físico-financeiro às fls. 29 e 172, e será encaminhada aos autos do processo correspondente para exame por parte do órgão competente.

PARÁGRAFO SEGUNDO: Inalterado;
PARÁGRAFO TERCEIRO: Inalterado;
CLÁUSULA TERCEIRA: A Cláusula Sétima, que trata do Prazo, passa a ter a seguinte redação: O prazo para a execução do presente Convênio será de até 1120 (um mil e cento e vinte) dias, contados a partir da data de sua assinatura.

PARÁGRAFO PRIMEIRO: Inalterado;
PARÁGRAFO SEGUNDO: Inalterado;
Ficam mantidas todas as disposições do Convênio firmado em 23-05-2014 e aditado em 07-11-2016, naquilo em que não colidirem com as ora estabelecidas.

ASSINATURA: 21-12-2016
Extrato de Termo de Aditamento
Processo: 774102/16
CONVÊNIO: 204/2016
PARECER JURÍDICO: 740/2016
Objeto: Pavimentação, guias e sarjetas nas Ruas Benjamin Constant e Mato Grosso

PARTÍCIPES: CASA CIVIL/SUBSECRETARIA DE RELACIONAMENTO COM MUNICÍPIOS E O MUNICÍPIO DE TAMBÁUÍ
CLÁUSULA PRIMEIRA: A Cláusula Primeira, que trata do Objeto, passa a ter a seguinte redação: O presente Convênio tem como objeto a transferência de recursos financeiros para a execução de Execução de de 2.888,50m² de pavimentação asfáltica em CBUQ, 1.134,00 m² de recapamento asfáltico (CBUQ, esp = 4 cm) e 638,35m de guias e sarjetas, em vias do Município, conforme projeto às fls. 114/3 e 117/126.

VIAs a serem beneficiadas: Rua Benjamin Constant: 2.327,99m² de pavimentação asfáltica em CBUQ com base reforçada em pedra rachada e 335,35m de guias e sarjetas entre as Ruas Baldino Basilio e Mato Grosso; Rua Benjamin Constant: 1.134,00 m² de recapamento asfáltico em CBUQ com esp = 4 cm, entre as Ruas Mato Grosso e Anísia Maria Modesto; Rua Mato Grosso: 565,60m² de pavimentação asfáltica em CBUQ com base reforçada em pedra rachada e 103,00m de guias e sarjetas entre a Rua Benjamin Constant e Avenida José Gatto.

PARÁGRAFO ÚNICO: Inalterado.
CLÁUSULA SEGUNDA: A Cláusula Terceira, que trata das Obrigações dos Partícipes, passa a ter a seguinte redação: Para a execução do presente Convênio o ESTADO e o MUNICÍPIO terão as seguintes obrigações:

- I - COMPETE AO ESTADO:
a) Inalterada;
b) Inalterada;
c) Inalterada;
II - COMPETE AO MUNICÍPIO:

- a) Inalterada;
b) Inalterada;
c) Inalterada;
d) Inalterada;
e) Inalterada;
f) Inalterada;
g) Inalterada;
h) Inalterada;

PARÁGRAFO PRIMEIRO: A prestação de contas a que se refere a alínea "e" do inciso II desta cláusula será encaminhada pelo MUNICÍPIO ao ESTADO, no prazo máximo de 30 (trinta) dias contados do encerramento da obra detalhada no cronograma físico-financeiro às fls. 43 e 126, e será encaminhada aos autos do processo correspondente para exame por parte do órgão competente.

PARÁGRAFO SEGUNDO: Inalterado;
PARÁGRAFO TERCEIRO: Inalterado;
CLÁUSULA TERCEIRA: A Cláusula Quarta, que trata do Valor, passa a ter a seguinte redação: O valor do presente Convênio é de R\$ 200.000,00, dos quais R\$ 200.000,00, de responsabilidade do ESTADO e o restante de responsabilidade do MUNICÍPIO. Ficam mantidas todas as disposições do Convênio firmado em 30-06-2016 e aditado em 07-12-2016, naquilo em que não colidirem com as ora estabelecidas.

ASSINATURA: 21-12-2016

GOVERNO

GABINETE DO SECRETÁRIO

Resolução de 21-12-2016
Designado José Váizer da Silva Júnior, RG 23.854.858-2, para responder pela Coordenação de Serviços ao Cidadão - CSC, da Secretaria de Ações Estratégicas, de que trata o inc. II, do art. 1º do Dec. 62.296-2016.

Apostila do Secretário, de 21-12-2016
No decreto publicado em 29-11-2016, em que é interessada Universidade Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Unesp, relativa a nomeação de Sandro Roberto Valentim, Reitor da aludida Universidade e Sérgio Roberto Nogueira, Vice Reitor da aludida Universidade, para declarar que seus mandatos são de 4 anos, a partir de 15-1-2017.

Despachos do Secretário, de 21-12-2016
No processo SEDP-81.174-15 vols. I e II, em que é interessada Associação Brasil Equilíbrio - ABE - "A vista dos elementos que instruem os presentes autos, com especial destaque para a representação formulada pela Secretária dos Direitos da Pessoa com Deficiência, e tendo presente, ainda, o Parecer 459-2016 da Consultoria Jurídica da Secretaria de Governo, qualifica, com fundamento na LC 846-98, a inscrição no CNPJ sob o nº 22.780.532/0001-62, como organização social na área de atendimento ou promoção dos direitos das pessoas com deficiência, em modalidade de celebração de contrato de gestão com o Estado, por intermédio da cidade Pasto, observadas, as normas legais e regulamentares pertinentes."

No processo SC.129.064-2015, vols. I ao III, em que é interessado Instituto Odeon: "A vista dos elementos que instruem os presentes autos, com especial destaque para a representação formulada pelo Secretário da Cultura e tendo presente, ainda, o Parecer 437-2016 da Consultoria Jurídica da Secretaria de Governo, qualifica, com fundamento na LC 846-98, a inscrição no CNPJ sob o nº 07.612.590/0002-10, como organização social da área da cultura, de modo a habilitá-la a celebração de contrato de gestão com o Estado, por intermédio da cidade Pasto, observadas, as normas legais e regulamentares pertinentes."

No processo SC.171.441-2015, vols. I e II, em que é interessada Fundação Energia e Saneamento: "A vista dos elementos que instruem os presentes autos, com especial destaque para a representação formulada pelo Secretário Adjunto da Cultura, respondendo pelo Expediente da Secretaria da Cultura, e tendo presente, ainda, o Parecer 438-2016, da Consultoria Jurídica da Secretaria de Governo, qualifica, com fundamento na LC 846-98, a inscrição no CNPJ sob o nº 02.414.436/0001-52, como organização social da área da cultura, de modo a habilitá-la a celebração de contrato de gestão com o Estado, por intermédio da aludida Pasto, observadas, as normas legais e regulamentares pertinentes."

AGÊNCIA REGULADORA DE SERVIÇOS PÚBLICOS DELEGADOS DE TRANSPORTE DO ESTADO DE SÃO PAULO

CONSELHO DIRETOR

Deliberações do Conselho Diretor, de 15-12-2016
PROTÓCOLO ARTESP 213.167/12-016

Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Protocolo ARTESP 213.167/12-016, o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:
HOMOLOGA a posterogação da data de término do item 0501020103 (SP-065 Recapeamento - km 159-290 a 159-290 - 1ª Intervenção) do cronograma físico-financeiro do Contrato de Concessão 003/ARTESP/09 da Lote 07, outorgado a Concessionária Rota das Bandeiras S/A, de 31-08-2012 para 14-08-2013.

RECONHECE que referida alteração do cronograma físico-financeiro produziu desequilíbrio em Valor Presente Líquido (VPL) base PD - julho/2008, de R\$ 263 mil a favor do Poder Concedente, conforme cálculos realizados pela Diretoria de Controle Econômico e Financeiro.
Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos da Diretoria de Investimentos FD DIN 2368/15 (fls. 93/94); RT DIN 0021/16 (fls. 95/97); FD DIN 2321/16 (fl. 98); da Diretoria de Operações FD DOP 4886/15 (fl. 91); FD DOP 4870/15 (fl. 92); da Diretoria de Controle Econômico e Financeiro FD DCE 0495/16 (fl. 99) e FD DCE 0502/16 (fl. 101); da Diretoria de Assuntos Institucionais FD DAI 0891/16 (fls. 102/105) e FD DAI 0998/16 (fl. 106) e da DD. Consultoria Jurídica vide Parecer CJARTESP 480/2016 (fls. 108/113).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 213.158/12-016
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Protocolo ARTESP 213.158/12-016, o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

HOMOLOGA a posterogação da data de término do item 0501020103 (SP-065 Recapeamento - km 18-450 ao 35-850 - 1ª Intervenção) do cronograma físico-financeiro do Contrato de Concessão 003/ARTESP/09 da Lote 07, outorgado a Concessionária Rota das Bandeiras S/A, de 31-08-2012 para 06-02-2013.
RECONHECE que referida alteração do cronograma físico-financeiro produziu desequilíbrio em Valor Presente Líquido (VPL) base PD - julho/2008, de R\$ 192 mil a favor do Poder Concedente, conforme cálculos realizados pela Diretoria de Controle Econômico e Financeiro.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos da Diretoria de Investimentos FD DIN 02/4713 (fl. 70); FD DIN 2899/14 (fls. 140/141); RT DIN 002/16 (fls. 142/144) e FD DIN 3001/16 (fl. 145); da Diretoria de Operações FD DOP 2302/16 (fl. 134); FD DOP 2316/16 (fl. 135) e FD DOP 2322/16 (fl. 136); da Diretoria de Controle Econômico e Financeiro FD DCE 04583/16 (fl. 146) e FD DCE 0464/16 (fl. 148); da Diretoria de Assuntos Institucionais FD DAI 08885/16 (fls. 149/152) e FD DAI 0999/16 (fls. 153/160).
Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 213.159/12-016
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Protocolo ARTESP 213.159/12, o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

HOMOLOGA a posterogação da data de término do item 0501020103 (SP-065 Recapeamento - km 35-850 ao 58-240 - 1ª Intervenção) do cronograma físico-financeiro do Contrato de Concessão 003/ARTESP/09 da Lote 07, outorgado a Concessionária Rota das Bandeiras S/A, de 31-08-2012 para 06-03-2013.
RECONHECE que referida alteração do cronograma físico-financeiro produziu desequilíbrio em Valor Presente Líquido (VPL) base PD - julho/2008, de R\$ 258 mil a favor do Poder Concedente, conforme cálculos realizados pela Diretoria de Controle Econômico e Financeiro.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos da Diretoria de Investimentos FD DIN 2851/16 (fls. 58/59); RT DIN 0048/15 (fls. 60/62); FD DIN 3001/16 (fl. 63); da Diretoria de Operações FD DOP 2298/16 (fl. 52); FD DOP 2335/16 (fl. 54); da Diretoria de Controle Econômico e Financeiro FD DCE 04582/16 (fl. 64) e FD DCE 0464/16 (fl. 66); da Diretoria de Assuntos Institucionais FD DAI 08877/16 (fls. 67/70) e FD DAI 0998/16 (fl. 71) e da DD. Consultoria Jurídica vide Parecer CJARTESP 487/2016 (fls. 73/78).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 213.165/12-016
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Protocolo ARTESP 213.165/12, o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

HOMOLOGA a posterogação da data de término do item 0501040104 (SP-322 Recapeamento - km 148-135 ao 159-290 - 1ª Intervenção) do cronograma físico-financeiro do Contrato de Concessão 003/ARTESP/09 da Lote 07, outorgado a Concessionária Rota das Bandeiras S/A, de 31-08-2012 para 14-08-2013.
RECONHECE que referida alteração do cronograma físico-financeiro produziu desequilíbrio em Valor Presente Líquido (VPL) base PD - julho/2008, de R\$ 317 mil a favor do Poder Concedente, conforme cálculos realizados pela Diretoria de Controle Econômico e Financeiro.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos da Diretoria de Investimentos FD DIN 0728/13 (fl. 74); FD DIN 2396/15 (fl. 75/84); RT DIN 00201/16 (fls. 85/87) e FD DIN 2321/16 (fl. 88); da Diretoria de Operações FD DOP 4862/15 (fl. 81); FD DOP 4868/15 (fl. 82); da Diretoria de Controle Econômico e Financeiro FD DCE 0495/16 (fl. 89) e FD DCE 0501/16 (fl. 91); da Diretoria de Assuntos Institucionais FD DAI 0892/16 (fls. 92/95) e FD DAI 0998/16 (fl. 96) e da DD. Consultoria Jurídica vide Parecer CJARTESP 486/2016 (fls. 98/103).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 022.342/2016
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Processo ARTESP 022.342/2016 (Protocolo 335.683/16), o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

ENCAMINHA ao Secretário de Governo, minuta de Decreto de Declaração de Utilidade Pública, para fins de desapropriação, a cargo da Viaronon Concessionária da Rodovia S/A, dos imóveis necessários às obras de melhoria do rodoviário (tipo 4 - diamante com rotatório) do km 536+500 da Rodovia Marechal Rondon, SP-309, Município e Comarca de Aracatuba, com área total de 1.087,01 m² (um mil e oitenta e sete metros quadrados e um decímetro quadrado).

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos das Diretorias de Investimentos, Assuntos Institucionais e D.D. Consultoria Jurídica, resultantes nos despachos FD DIN 3967/16 (fl. 90); FD DIN 4151/16 (fl. 91); FD DIN 4233/16 (fl. 93); FD DAI 1067/16 (fl. 110); FD DAI 1085/14 (fl. 111); FD DAI 0881/15 (fl. 113); Parecer Técnico Institucional 004/316 (fl. 106/109) e Cópia do Parecer Referencial CJARTESP 72/2016 (fls. 98/105).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 019.493/2015
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Processo ARTESP 019.493/2015 (Protocolo 299.969/15), o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

CONHECE o recurso interposto pela Concessionária Auto Raposo Tavares S.A. - CART, em conformidade com a Lei Estadual 10.177/98, contra a decisão do Diretor de Operações, identificada como DL DOP 001/16, que indeferiu a defesa prévia e as alegações finais relativas à notificação NOT DOP 001/16; e b) NO MÉRITO, NEGA-LHE PROVIMENTO, mantida a citada decisão administrativa condenatória proferida pelo Diretor de Operações.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos das Diretorias de Operações, Assuntos Institucionais e DD Consultoria Jurídica, resultantes nos DOP s/nº (fls. 06/10); FD DOP 5224/15 (fls. 24/27); FD DOP 5252/15 (fl. 28); FD DOP 5498/15 (fl. 39); FD DOP 5498/15 (fl. 40); FD DOP 5154/15 (fl. 41); FD DAI 5696/15 (fl. 42); FD DAI 5703/15 (fl. 43); FD DOP 5698/15 (fl. 45); FD DOP 5700/15 (fl. 46); FD DOP 5718/15 (fl. 47); FD DAI 5745/15 (fls. 48/50); FD DAI 5745/15 (fl. 51); FD DAI 01415/16 (fl. 64); FD DAI 0151/16 (fl. 65); FD DOP 6069/16 (fl. 67); FD DOP 6208/16 (fl. 68); DL DOP 001/16 (fl. 69/70); FD DOP 0555/16 (fl. 72); FD DOP 0910/16 (fl. 76); FD DOP 0918/16 (fl. 77); FD DOP 1242/16 (fl. 138); FD DAI 03831/16 (fls. 139/141); FD DAI 04035/16 (fl. 142); FD DAI 05423/16 (fl. 150); FD DAI 05626/16 (fl. 151); FD DOP 3679/16 (fl. 161); FD DOP 3689/16 (fl. 163); FD DOP 3727/16 (fl. 164); Parecer CJARTESP 462/2016 (fls. 53/62); Parecer CJARTESP 278/2016 (fls. 144/148).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 019.492/2015
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Processo ARTESP 019.492/2015 (Protocolo 299.968/15), o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

CONHECE o recurso interposto pela Concessionária Auto Raposo Tavares S.A. - CART, em conformidade com a Lei Estadual 10.177/98, contra a decisão do Diretor de Operações, identificada como DL DOP 001/16, que indeferiu a defesa prévia e as alegações finais relativas à notificação NOT DOP 001/15; e

b) NO MÉRITO, NEGA-LHE PROVIMENTO, mantida a citada decisão administrativa condenatória proferida pelo Diretor de Operações.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos das Diretorias de Operações, Assuntos Institucionais e DD Consultoria Jurídica, resultantes nos Despachos RT DOP s/nº (fls. 06/12); FD DOP 5228/15 (fls. 32/35); FD DOP 5253/15 (fl. 36); FD DOP 5490/15 (fl. 47); FD DOP 5498/15 (fl. 48); FD DOP 5512/15 (fl. 49); FD DAI 0111/16 (fls. 50/52); FD DAI 0209/16 (fl. 53); FD DAI 0737/16 (fl. 63); FD DAI 0194/16 (fl. 66); FD DAI 149/16 (fl. 68); FD DOP 1168/16 (fl. 69); FD DOP 001/16 (fls. 70/71); FD DOP 12135/16 (fl. 72); FD DOP 1752/16 (fl. 77); FD DOP 1382/16 (fl. 78); FD DOP 1493/16 (fl. 90); FD DOP 1496/16 (fl. 97); FD DOP 1523/16 (fl. 98); FD DOP 17458/16 (fl. 100); FD DAI 06154/16 (fls. 109/111); FD DAI 06714/16 (fl. 112); FD DOP 3679/16 (fl. 125); FD DOP 3689/16 (fl. 127); FD DOP 3727/16 (fl. 128); Parecer CJARTESP 77/2016 (fls. 55/63) e Parecer CJARTESP 409/2015 (fls. 114/122).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 019.489/2015
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Processo ARTESP 019.489/2015 (Protocolo 299.965/15), o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

CONHECE o recurso interposto pela Concessionária Auto Raposo Tavares S.A. - CART, em conformidade com a Lei Estadual 10.177/98, contra a decisão do Diretor de Operações, identificada como DL DOP 001/16, que indeferiu a defesa prévia e as alegações finais relativas à notificação NOT DOP 001/16; e b) NO MÉRITO, NEGA-LHE PROVIMENTO, mantida a citada decisão administrativa condenatória proferida pelo Diretor de Operações.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos das Diretorias de Operações, Assuntos Institucionais e DD Consultoria Jurídica, resultantes nos RT DOP s/nº (fls. 06/12); FD DOP 5237/15 (fls. 33/36); FD DOP 5252/15 (fl. 37); FD DOP 5497/15 (fl. 48); FD DOP 5498/15 (fl. 49); FD DOP 5515/15 (fl. 50); FD DAI 0109/16 (fls. 51/53); FD DAI 0130/16 (fl. 54); FD DAI 0179/16 (fl. 66); FD DAI 0194/16 (fl. 67); FD DOP 0717/16 (fl. 68); FD DOP 1150/216 (fl. 69); FD DOP 1168/16 (fl. 70); DL DOP 001/16 (fls. 71/72); FD DOP 12134/16 (fl. 73); FD DOP 1374/16 (fl. 78); FD DOP 1383/16 (fl. 79); FD DOP 1493/16 (fl. 97); FD DOP 1495/16 (fl. 98); FD DOP 1522/16 (fl. 99); FD DOP 1745/16 (fl. 101); FD DAI 06153/16 (fls. 110/112); FD DAI 06818/16 (fl. 113); FD DAI 09361/16 (fl. 125); FD DAI 10205/16 (fl. 126); FD DOP 3522/16 (fl. 127); FD DOP 35945/15 (fl. 128); FD DOP 36018/16 (fl. 130); FD DOP 36562/16 (fl. 131); Parecer CJARTESP 78/2016 (fls. 56/64); Parecer CJARTESP 411/2016 (fl. 115/123).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 019.580/2015
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Processo ARTESP 019.580/2015 (Protocolo 295.833/15), o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

CONHECE o recurso interposto pela Concessionária das Rodovias Ayrton Senna e Carvalho Pinto S/A. - ECOPISTAS, em conformidade com a Lei Estadual 10.177/98, contra a decisão do Diretor de Operações, identificada como DL DOP 001/16, que indeferiu a defesa prévia e as alegações finais relativas à notificação NOT DOP 002/15; e b) NO MÉRITO, NEGA-LHE PROVIMENTO, mantida a citada decisão administrativa condenatória proferida pelo Diretor de Operações.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos das Diretorias de Operações, Assuntos Institucionais e DD Consultoria Jurídica, resultantes nos Despachos RT DOP 0086/15 (fls. 09/11); FD DOP 5007/15 (fl. 21); FD DOP 5092/15 (fl. 25); FD DOP 5453/15 (fl. 37); RT DOP 5453/15 (fl. 40/42); FD DOP 5825/15 (fl. 47); FD DOP 5840/15 (fl. 48); FD DAI 00798/16 (fls. 49/51); FD DAI 01010/16 (fl. 52); FD DAI 01793/16 (fl. 61); FD DAI 01950/16 (fl. 62); FD DOP 0174/16 (fl. 63); FD DOP 08680/16 (fl. 64); DL DOP 001/16 (fls. 66/69); FD DOP 09427/16 (fl. 70); FD DOP 15352/16 (fl. 82); FD DOP 15522/16 (fl. 83); FD DAI 08275/16 (fls. 84/85); FD DAI 08829/16 (fl. 86); FD DAI 10042/16 (fl. 89); FD DAI 08827/16 (fl. 98); FD DOP 3527/16 (fl. 99); FD DOP 36748/16 (fl. 101); Parecer CJARTESP 73/2016 (fls. 54/59); Parecer CJARTESP 484/2016 (fls. 88/94).

Fica ratificada toda instrução processual e determinada a adoção das medidas pertinentes pelas áreas técnicas da ARTESP.

PROTÓCOLO ARTESP 018.521/2015
Visito, relatado e discutido o assunto tratado nos autos do Processo ARTESP 018.521/2015 (Protocolo 287.399/15), o Conselho Diretor da ARTESP, no uso de suas atribuições legais, diante dos elementos de instrução do feito, que fundamentam a presente, DELIBERA nos seguintes termos:

CONHECE o recurso interposto pela Concessionária Autorvias S/A, em conformidade com a Lei Estadual 10.177/98, contra a decisão do Diretor de Operações, identificada como DL DOP 001/16, que indeferiu a defesa prévia e as alegações finais relativas à notificação NOT DOP 001/15; e b) NO MÉRITO, NEGA-LHE PROVIMENTO, mantida a citada decisão administrativa condenatória proferida pelo Diretor de Operações.

Tudo conforme a instrução dos autos, especialmente os pronunciamentos das Diretorias de Operações, Assuntos Institucionais e DD Consultoria Jurídica, resultantes nos RT DOP 001/15 (fls. 05/62); FD DOP 3335/15 (fl. 146); RT DOP 0117/15 (fl. 147/151); FD DOP 4899/15 (fls. 152/154); FD DOP 4914/15 (fl. 155); FD DOP 5162/15 (fl. 173); FD DOP 5173/15 (fl. 174); FD DOP 5

**MÉTODO PARA MODIFICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE LIPÍDEOS DE
SUPERFÍCIE EM CÉLULAS DE BLASTOCISTO DE MAMÍFEROS**

Campo da invenção:

[001] A presente invenção refere-se ao método para modificação da composição de lipídeos de superfície em células de blastocisto de mamíferos, cuja modificação ocorre durante a própria etapa de cultivo *in vitro* da produção *in vitro* de embriões.

[002] Dito método é caracterizado por utilizar vesículas lipídicas multilamelares (MLVs) as quais alteram o perfil lipídico da membrana dos embriões, potencialmente conferindo diferente criotolerabilidade.

Fundamentos da invenção:

[003] A criopreservação de embriões é uma tecnologia de reprodução assistida que permite o armazenamento do excesso de embriões derivados da produção *in vitro* e programas de transferência de embriões de modo que eles possam ser comercializados ou transferidos no momento mais conveniente. A produção *in vitro* comercial de embriões é realizada em larga escala para as raças Nelore, por exemplo, devido ao alto rendimento de oócitos com aspiração folicular guiada por ultrassonografia. Em 2015, por exemplo, o Brasil produziu mais de 353 mil embriões *in vitro*, sendo um dos países que mais produz embriões *in vitro* no mundo (Viana & Figueiredo, 2016).

[004] Apesar de ser considerada uma técnica estabilizada, ainda continua enfrentando um de seus fatores mais limitantes que é a alta sensibilidade dos embriões a criopreservação. Embriões produzidos *in vitro* são, entretanto, mais sensíveis a criopreservação do que aqueles

produzidos *in vivo* e que esta criotolerância reduzida está associada ao alto conteúdo lipídico presente no citoplasma desses embriões (Abe et al., 2002).

[005] Os níveis de gotas lipídicas citoplasmáticas são associados com a taxa reduzida de sobrevivência após a criopreservação. Embriões de mamíferos produzidos *in vitro* tem uma alteração em suas gotas lipídicas citoplasmáticas quando comparados com os embriões produzidos *in vivo* e, como resultado, tem uma taxa de pós-criopreservação reduzida. Assim, a pesquisa sobre esses lipídeos tem, portanto, se tornando o maior foco nos últimos tempos.

[006] No entanto, como essa alteração lipídica ocorre em células de embriões cultivados *in vitro* é desconhecida, sabe-se apenas que ela é induzida de forma iatrogênica, ou seja, essa alteração ocorre de forma não intencional e acarreta, entre outros efeitos, em uma composição lipídica diferente da membrana celular dos embriões e a sua capacidade de suportar a criopreservação.

[007] Como a membrana celular é essencial na capacidade de suportar o resfriamento, presume-se que uma das principais causas para a baixa tolerância ao frio dos embriões produzidos *in vitro* sejam os lipídeos alterados.

[008] Nesse sentido, métodos que possam alterar a composição lipídica da membrana celular desses embriões produzidos *in vitro*, aproximando-os da composição observada nos embriões derivados da produção *in vivo* e com maior tolerância às baixas temperaturas, seriam potencialmente promissores para melhorar a criotolerância de embriões produzidos *in vitro*. Assim, entende-se que seja possível criopreservar os embriões produzidos *in vitro* com maior

eficiência, o que resulta em uma maior produção de recém-nascidos associado com a diminuição do seu custo.

[009] Portanto, a presente invenção refere-se a um método de modificação de lipídeos da membrana celular durante a própria etapa de cultivo *in vitro* (CIV) da produção *in vitro* dos embriões. Desse modo, enquanto o método de produção *in vitro* de embriões do estado da técnica modifica a composição lipídica da membrana celular, a presente invenção refere-se ao método de cultivo *in vitro* que modifica a composição lipídica dos embriões produzidos *in vitro*, porém apresentando uma etapa adicional ao CIV a qual reverte ou mitiga os efeitos maléficos da composição alterada de lipídeos. Para tanto, são utilizadas vesículas produzidas sinteticamente conhecidas como MLVs (do inglês *multilamellar lipid vesicle*). As MLVs se degradam com o tempo e liberam as vesículas mais internas e menores, as quais são absorvidas e/ou induzem uma alteração metabólica no embrião, resultando na detecção de perfil lipídico na membrana.

Estado da técnica:

[0010] Alguns documentos do estado da técnica discorrem sobre o assunto.

[0011] O documento "*Modifying oocytes and embryos to improve their cryopreservation*" de George E. Seidel Jr (2006) descreve o uso de técnicas de modificação da composição lipídica de membranas celulares para o aumento da capacidade de criopreservação das células. No entanto, não é citado o uso de MLVs para atingir tal objetivo. Já a presente invenção utiliza MLVs as quais são uma inovadora abordagem para a troca lipídica em células de embriões e com a mínima alteração nas etapas de sua produção *in vitro*.

[0012] Já o documento "The influence of lipid composition and lamellarity of liposomes on the physical stability of liposomes upon storage" de J. de Plessis, et al., (1996) descreve a fabricação de uma variedade de vesículas lipídicas, incluindo as vesículas multilamelares (MLV). O enfoque desse documento está na estabilidade destas vesículas sintéticas frente a diversas condições de estocagem. Diferente do presente documento, a presente invenção trata da suplementação lipídica direta e/ou indireta que as MLVs fornecem aos embriões bovinos produzidos *in vitro* e conseqüentemente o potencial efeito na criotolerância destes.

[0013] Como pode ser observado, atualmente, não há informações publicadas sobre a produção de vesículas lipídicas multilamelares em condições de cultivo embrionário *in vitro*. O uso *in vivo* de vesículas multilamelares encontra algumas limitações, tais como a estabilidade em fluidos biológicos, o aumento da escala e a esterilização, conjunto denominado como "Triple S" (LASIC, 1993).

[0014] Em adição, o meio de cultivo embrionário contém sais e minerais (cloreto de sódio, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio, potássio), aminoácidos (L-glutamina, aminoácidos essenciais e não essenciais) e hormônios que auxiliam o desenvolvimento do embrião até o estágio de blastocisto. Além desses componentes, a temperatura de incubação mimetiza o organismo *in vivo* do animal (38,5°C). Esses componentes poderiam alterar a estabilidade da membrana celular.

[0015] Embora haja a presença de aminoácidos, carboidratos, proteínas, lipídeos e fosfolipídios no fluido

do oviduto (AGUILAR E REYLEY, 2005), durante o desenvolvimento embrionário, a utilização de MLV no co-cultivo com embriões bovinos, poderia causar a morte embrionária. Segundo Ramos (2008), qualquer substância exógena, adicionada durante o desenvolvimento embrionário é considerada perigosa. Estudos que analisam a qualidade embrionária indicam que o conteúdo lipídico intracelular é um ponto crítico na qualidade e viabilidade do embrião. O excesso de lipídeos acumulados intracelularmente aumenta a sensibilidade dos embriões ao estresse oxidativo e à criopreservação (AL DARWICH, et al., 2010), impossibilitando o desenvolvimento pós-criopreservação.

[0016] Segundo Brooks e Moggridge (2006), a temperatura a qual essas vesículas são submetidas também pode interferir na estabilidade das mesmas. Vesículas produzidas em temperatura de 60°C produzem vesículas mais estáveis do que as produzidas em temperaturas menores.

[0017] Portanto, não existe menção ou previsão no estado da técnica sobre um método de cultivo de embriões *in vitro* que modifica a composição lipídica dos embriões usando as MLVs para realizar essa alteração e que supera as dificuldades acima apresentadas.

[0018] Os resultados aqui apresentados demonstram que tanto as MLVs são estáveis em diferentes ambientes e, mesmo sendo produzida em meio de cultivo embrionário e submetidas a temperatura de 38°C, mantiveram sua integridade assim como, apesar de ser uma substância exógena, não causaram toxicidade ou letalidade aos embriões.

Breve descrição da invenção:

[0019] A presente invenção refere-se ao método para

modificação da composição de lipídeos de superfície em células de blastocisto de mamíferos, cuja modificação ocorre durante a própria etapa de cultivo *in vitro* da produção *in vitro* de embriões.

[0020] Dito método é caracterizado por utilizar vesículas lipídicas multilamelares (MLVs) as quais modificam o perfil lipídico da membrana dos embriões, conferindo maior criotolerabilidade.

Breve descrição das figuras:

[0021] Para obter uma total e completa visualização do objeto desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se faz referências, conforme se segue.

[0022] Figura 1 refere-se à representação dos grupos experimentais analisados por MALDI-MS, em que GC é o grupo controle, G1, G3 e G5 são os grupos de tratamentos em concentração de 1,0 mol/L, G3 com 1,5 mol/L e G5 com 2,0 mol/L, respectivamente.

[0023] Figura 2 refere-se ao "score plots" da PLS-DA entre o grupo controle (GC) e os grupos de tratamento (G1, G3 e G5), sendo que a Figura 2(a) refere-se ao bidimensional PLS-DA score plot de MALDI-MS de embriões produzidos *in vitro* co-cultivados com MLVs (G1, G3 e G5) ou não (grupo Controle, CG) e a Figura 2(b) refere-se ao tridimensional score plot demonstrando os valores do grupo Controle (vermelho), G1 (verde), G3 (azul escuro) e G5 (azul claro). Cada ponto representa um blastocisto analisado.

[0024] Figura 3 representa o score plots da PLS-DA dos grupos de tratamento (G1, G2 e G5), excluindo o grupo controle, sendo que a Figura 3(a) representa o bidimensional PLS-DA score-plot de MALDI-MS de embriões produzidos *in vitro*

co-cultivados com MLVs (G1, G3 e G5) e a Figura 2(b) representa o tridimensional *score plot* demonstrando os valores dos grupos tratados, em que G1 é vermelho, G3 verde e G5 azul. Cada ponto representa um blastocisto analisado. Verifica-se uma diferenciação entre os grupos, mas não houve discriminação entre eles, tendo o G3 com perfil intermediário.

[0025] Figura 4 trata do *boxplot* representando a diferença na abundância dos seis íons mais significantes (m/z 720,6, 754,9, 759,0, 779,1, 781,2 e 797,3) do grupo sem tratamento (GC) e do grupo G5 (2,0 mol/L).

Descrição detalhada da invenção:

[0026] A presente invenção refere-se ao método para modificação da composição de lipídeos de superfície em células de blastocisto de mamífero, cuja modificação ocorre durante a própria etapa de cultivo *in vitro* da produção *in vitro* de embriões.

[0027] Dito método é caracterizado por utilizar vesículas lipídicas multilamelares (MLVs) as quais modificam o perfil lipídico da membrana dos embriões, potencialmente conferindo uma alteração em sua criotolerabilidade.

[0028] Assim, o referido método compreende as etapas de co-cultivo *in vitro* de vesículas multilamelares (MLVs) juntamente com os embriões de mamíferos.

[0029] Mais particularmente, o método da presente invenção compreende:

- a) produção de vesículas multilamelares;
- b) produção *in vitro* de embriões;
- c) co-cultivo das vesículas multilamelares da etapa a) com os embriões da etapa b) durante a etapa do cultivo *in vitro*

vitro por, pelo menos, 48 horas - e durante o período compreendido entre pelo menos 5º e o 7º dia pós-inseminação - e atmosfera de 38,5°C e 5% de CO₂.

d) troca lipídica entre MLVs e embriões pela ação direta e/ou indireta.

[0030] Para o processo de produção de vesículas multilamelares descrito na etapa a) foram utilizadas fosfatidilcolinas, mais preferivelmente fosfolipídios do tipo 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC).

[0031] Já os solventes orgânicos utilizados para dissolver as fosfatidilcolinas foram selecionados do grupo de hidrocarbonetos clorados, mais preferivelmente clorofórmio.

[0032] Posteriormente, as vesículas obtidas foram adicionadas ao meio de cultivo embrionário o qual compreendeu SOF (fluido de oviduto sintético) acrescido de soro fetal bovino (2,5% v/v), BSA (albumina sérica bovina) (5 mg/ml) e piruvato (13 mM).

[0033] Para a produção *in vitro* de embriões descrita na etapa b), foram realizadas as etapas de obtenção do complexo cumulus-oócito, maturação *in vitro*, fertilização *in vitro* e desnudamento e cultivo *in vitro* descritas mais adiante. Ditas etapas foram realizadas com base em protocolo já conhecido do estado da técnica como, por exemplo, em Razza, et al., 2018 e 2019).

[0034] Cabe ressaltar que as condições da etapa c) permitiram uma dinâmica mudança no diâmetro médio das vesículas possibilitando a sua passagem pela zona pelúcida até atingir as células embrionárias durante o cultivo e na etapa d) a troca lipídica ocorre pela ação direta, ou seja,

pela fusão entre as MLVs e os embriões e/ou ação indireta, isto é, pela indução da alteração endógena do metabolismo lipídico.

[0035] Dito método foi capaz de alterar o perfil lipídico da membrana dos embriões, potencialmente conferindo uma criotolerabilidade.

Definição:

[0036] Como usados na presente invenção, as seguintes definições devem ser aplicadas, salvo indicação em contrário.

[0037] O termo "embrião" se refere ao organismo recém-formado, durante o período entre a fertilização e os primeiros estágios de desenvolvimento, antes da eclosão ou do nascimento.

[0038] O termo "oócitos" se refere aos gametas femininos que ainda não finalizaram a meiose II, portanto antes da fertilização e do início da mitose.

[0039] O termo "vesículas multilamelares" se refere às vesículas sintetizadas a partir de lipídeos e que contém uma bicamada lipídica em cada uma de suas lamelas. Elas podem ser formadas pela hidratação de películas lipídicas até a síntese das vesículas com várias lamelas e com diâmetros variados.

[0040] O termo "blastocistos" se refere ao estágio do embrião de mamífero após o aparecimento de uma cavidade em seu interior, a blastocele. É o estágio embrionário que antecede a eclosão e que sucede a compactação celular.

[0041] O termo "mamíferos" se refere à classe de animais vertebrados que alimentam a sua prole com leite, que são providos de glândulas mamárias. Nesta invenção, em

particular, os mamíferos são selecionados a partir do grupo que compreende as espécies bovina, caprina, ovina, suína, equina, murina e humana, mais preferivelmente bovina.

[0042] O termo "co-cultivo" se refere ao cultivo *in vitro* concomitantemente e em proximidade física de duas entidades distintas. No caso desta invenção, o cultivo simultâneo e juntos dos embriões e das vesículas multilamelares.

[0043] O termo "lamela" se refere à estrutura em forma de pequena lâmina ou membrana que é composta por duas camadas de lipídeos.

Estudos realizados:

[0044] Para demonstrar a eficácia do método da presente invenção, foram realizados vários estudos desde a caracterização e análise da estabilidade das MLVs, avaliação da embriotoxicidade até a avaliação dos lipídeos da membrana.

Estudos de desempenho

A) Caracterização e análise da estabilidade das MLVs

[0045] A estabilidade das vesículas (diâmetro hidrodinâmico - DH) em condições de cultivo *in vitro* foi avaliada pela técnica de espalhamento dinâmico de luz - DLS (Brookhaven Instruments Corporation, Holtsville, EUA), equipado com laser He-Ne (comprimento de onda 633nm) operando com uma potência máxima ajustável de 15 mW (Tabela 1).

[0046] Os resultados de DLS da Tabela 1 mostram que houve produção de vesículas multilamelares em meio de cultivo embrionário e que a incubação dessas vesículas em ambiente controlado (incubadora) não inibiu a produção delas. Contudo, é possível observar que a incubação e o tempo de incubação interferiram no diâmetro médio das vesículas.

[0047] O diâmetro médio (μm) e erro padrão médio (EPM) das vesículas produzidas em água ultrapura e em meio de cultivo embrionário, em três concentrações diferentes (1,0mmol/L; 1,5mmol/L e 2,0mmol/L) e em três formas de armazenamento (sem incubação, 24h e 48h (incubados)) estão descritos na Tabela 1.

[0048] Vesículas produzidas em meio de cultivo embrionário na concentração de 1,0 mmol/L tiveram diâmetro médio de 414,67 μm , 1490,67 μm , 454,35 μm , quando foram armazenadas sem incubação, em incubadora durante 24h e em incubadora durante 48h, respectivamente. Na concentração de 1,5 mmol/L, o diâmetro médio das vesículas foi de 704,87 μm , 848,40 μm , 604,46 μm , para sem incubação, incubadora 24h e incubadora 48h, respectivamente. Para as vesículas produzidas na concentração de 2,0 mmol/L e mantidas sem incubação, incubadora 24h e incubadora 48h, o diâmetro médio obtido foi de 500,67 μm , 380,93 μm , 539,93 μm respectivamente.

[0049] Já para as vesículas produzidas em água ultrapura na concentração de 1,0 mmol/L tiveram diâmetro médio de 1146,33 μm , 998,27 μm , 860,00 μm , para as formas de armazenamento, sem incubação, incubadora 24h e incubadora 48h respectivamente. A concentração de 1,5 mmol/L produziu vesículas com diâmetro médio de 1073,20 μm , 684,20 μm , 716,06 μm nas formas de armazenamento, sem incubação, incubadora 24h e incubadora 48h respectivamente. Na concentração de 2,0 mmol/L houve produção de vesículas com diâmetro médio de 621,20 μm , 358,00 μm , 388,33 μm , para as formas de armazenamento de sem incubação, incubadora 24h e incubadora 48h respectivamente.

Tabela 1. Diâmetro médio (μm) \pm EPM das vesículas sob diferentes formas de armazenamento. As letras minúsculas (na coluna) indicam diferença ($P < 0,05$) entre os grupos, mantidos sob a mesma forma de armazenamento. As letras maiúsculas (na linha) indicam diferença dentro de um mesmo grupo quando armazenado de maneiras distintas.

Grupos	Forma de armazenamento		
	Sem incubação	Estufa com 5% CO ₂ em ar (24h)	Estufa com 5% CO ₂ em ar (48h)
Meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L	414,67 \pm 43,62 ^{bB}	1490,67 \pm 202,56 ^{aA}	454,35 \pm 32,18 ^{cdB}
Meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L	704,87 \pm 88,74 ^{bA}	848,40 \pm 129,01 ^{bcA}	604,46 \pm 62,45 ^{bcA}
Meio de cultivo embrionário 2,0 mmol/L	500,67 \pm 39,28 ^{bAB}	380,93 \pm 34,99 ^{cd B}	539,93 \pm 37,88 ^{bcdA}

Água Ultrapura 1,0 mmol/L	1146,33±111,30 ^{aA}	998,27±125,09 ^{bA}	860,00±63,02 ^{aA}
Água Ultrapura 1,5 mmol/L	1073,20±141,74 ^{aA}	684,20±57,92 ^{bcdB}	716,06±49,18 ^{abB}

[0050] Como observado na Tabelas 1, houve formação de vesículas multilamelares em todas as formas de armazenamento e concentrações. Porém, quando comparados os grupos, água ultrapura e meio de cultivo embrionário, mantidos sem incubação, as vesículas preparadas em meio de cultivo embrionário tiveram menor diâmetro médio, mas não foi estatisticamente significativo ($P > 0,05$), exceto quando comparados aos grupos água ultrapura 1,0 mmol/L e 1,5 mmol/L, que tiveram diferença estatística ($P < 0,05$), como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2. Diâmetro médio e erro padrão de vesículas multilamelares produzidas em meio de cultivo embrionário e água ultrapura sem incubação. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença estatística ($P < 0,05$) pelo teste de Turkey.

Grupos	Diâmetro (μm)
CIV 1,0 mmol/L	414,67 \pm 43,62 ^b
CIV 1,5 mmol/L	704,87 \pm 88,74 ^b
CIV 2,0 mmol/L	500,67 \pm 39,28 ^b
Milli-Q 1,0 mmol/L	1146,33 \pm 111,30 ^a
Milli-Q 1,5 mmol/L	1073,20 \pm 141,74 ^a
Milli-Q 2,0 mmol/L	621,20 \pm 44,03 ^b

[0051] O efeito da incubação pelo período de 24 horas no diâmetro médio das vesículas é demonstrado na Tabela 3. Quando os grupos são submetidos ao ambiente controlado (incubadora) por 24 horas é possível observar que o grupo meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L teve diferença

estatística ($P < 0,05$) no diâmetro médio das vesículas quando comparado aos grupos meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L e 2,0 mmol/L, além dos grupos água ultrapura 1,0 mmol/L, 1,5 mmol/L e 2,0 mmol/L.

[0052] O grupo meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L não teve diferença estatística no diâmetro médio das vesículas quando comparado com os grupos Meio de cultivo embrionário 2,0 mmol/L, água ultrapura 1,0 mmol/L e 1,5 mmol/L mas, quando comparado ao grupo água ultrapura 2,0 mmol/L e meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L há diferença estatística.

[0053] O diâmetro médio das vesículas do grupo Meio de cultivo embrionário 2,0 mmol/L teve diferença estatística quando comparado aos grupos meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L e água ultrapura 1,0 mmol/L, não demonstrando diferença na comparação aos demais.

[0054] Na concentração de 1,0 mmol/L, as vesículas produzidas em água ultrapura e armazenadas em incubadora por 24 horas demonstraram diferença estatística quando comparadas aos grupos meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L, 2,0 mmol/L e água ultrapura 2,0 mmol/L. Não diferenciando dos grupos meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L e água ultrapura 1,5 mmol/L.

[0055] O grupo água ultrapura na concentração de 1,5 mmol/L apresentou semelhança estatística com os grupos meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L e 2,0 mmol/L, e água ultrapura 1,0 mmol/L e 2,0 mmol/L, apresentando diferença estatística apenas para o grupo Meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L.

[0056] Para o grupo água ultrapura na concentração de 2,0 mmol/L houve diferença estatística para os grupos meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L e 1,5 mmol/L, e água ultrapura 1,0 mmol/L, não diferenciando dos demais grupos.

Tabela 3. Diâmetro médio e erro padrão de vesículas multilamelares produzidas em meio de cultivo embrionário e água ultrapura incubadas em ambiente controlado (5% CO₂, 38,5°C) por 24 horas. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença estatística (P<0,05) pelo teste de Turkey.

Grupos	Diâmetro
Meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L	1490,67±202,56 ^a
Meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L	848,40±129,01 ^{bc}
Meio de cultivo embrionário 2,0 mmol/L	380,93±34,99 ^{cd}
Água ultrapura 1,0 mmol/L	998,27±125,09 ^b
Água ultrapura 1,5 mmol/L	684,20±57,92 ^{bcd}
Água ultrapura 2,0 mmol/L	358,00±35,03 ^d

[0057] O diâmetro médio e erro padrão das vesículas multilamelares submetidas à incubação pelo período de 48 horas está descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Diâmetro médio e erro padrão de vesículas multilamelares produzidas em meio de cultivo embrionário e água ultrapura incubadas em ambiente controlado (5% CO₂, 38,5°C), por 48 horas. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença estatística (P<0,05) pelo teste de Turkey.

Grupos	Diâmetro
--------	----------

Meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L	454,35±32,18 ^{cd}
Meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L	604,46±62,45 ^{bc}
Meio de cultivo embrionário 2,0 mmol/L	539,93±37,88 ^{bcd}
Água ultrapura 1,0 mmol/L	860,00±63,02 ^a
Água ultrapura 1,5 mmol/L	716,06±49,18 ^{ab}
Água ultrapura 2,0 mmol/L	388,33±37,17 ^d

[0058] Como observado na Tabela 4, o grupo meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L apresentou diferença estatística ($P < 0,05$) em comparação com os grupos Água ultrapura 1,0 mmol/L e 1,5 mmol/L. O grupo Meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L teve diferença estatística para os grupos Água ultrapura 1,0 mmol/L e 2,0 mmol/L. Para o grupo 2,0 mmol/L, houve diferença estatística apenas para o grupo Água ultrapura 1,0 mmol/L.

[0059] As vesículas multilamelares produzidas em água ultrapura na concentração de 1,0 mmol/L e mantidas em ambiente controlado por 48 horas apresentaram diferença estatística no diâmetro médio para os grupos meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L, 1,5 mmol/L e 2,0 mmol/L, e água ultrapura 2,0 mmol/L. Na concentração de 1,5 mmol/L houve diferença estatística para os grupos meio de cultivo embrionário 1,0 mmol/L e água ultrapura 2,0 mmol/L. Para a concentração de 2,0 mmol/L, houve diferença estatística para os grupos meio de cultivo embrionário 1,5 mmol/L e água ultrapura 1,0 mmol/L e 1,5 mmol/L.

B) Avaliação da embriotoxicidade

[0060] Os prováveis zigotos descritos anteriormente foram cultivados na ausência (grupo controle; GC) ou presença de vesículas. Foram testadas concentrações de 1,0 mmol/L (G1); 1,25 mmol/L (G2); 1,5 mmol/L (G3); 1,75 mmol/L (G4) e 2,0 mmol/L (G5). Cada experimento foi realizado em oito replicatas e, em cada replicata, cada grupo apresentou entre 40 e 80 complexos *cumulus*-oócito (CCOs). A mesma partida de soro fetal bovino foi utilizada em todos os grupos experimentais, a fim de evitar variações na composição lipídica de membrana decorrentes dessa fonte.

[0061] A avaliação da embriotoxicidade foi mediante a comparação da taxa de blastocistos obtidos nos cinco grupos tratados (G1, G2, G3, G4 e G5) com aquela do grupo controle. Foi considerada letal a concentração que impedir a produção de blastocistos e embriotóxica aquela que reduzir significativamente a taxa de blastocistos em relação ao controle (RAZZA et al., 2012).

[0062] A cinética do desenvolvimento embrionário nos estágios de blastulação, número de embriões, clivagem, blastocistos e blastocistos eclodidos, cultivados na presença e ausência de vesículas multilamelares estão resumidos na Tabela 5.

[0063] Não foi observada diferença entre as concentrações analisadas e o grupo controle ($P > 0,05$). Na comparação entre o grupo controle e o grupo de maior concentração G5 (2,0 mmol/L), a taxa de clivagem não demonstra significância (85,11 e 84,86% respectivamente). Quando comparados apenas os grupos tratamentos, G1 (88,20%),

G2 (89,60%), G3 (85,63%), G4 (79,12) e G5 (84,86%), também não houve diferença estatística.

[0064] O mesmo é observado na produção de blastocistos, quando comparados o grupo controle com os grupos tratamentos. Se comparar o grupo controle (GC) com o grupo tratamento de maior concentração (G5) observamos que para o GC a taxa de blastocisto é de 47,31% e para o G5 de 38,14%, não havendo diferença estatística para ambos.

Tabela 5. Cinética do desenvolvimento dos estágios de blastulação de embriões bovinos cultivados *in vitro* na presença e ausência de vesículas multilamelares (MLV), adicionadas no quinto dia de cultivo (D5). Os dados são apresentados em forma de média e erro padrão médio (\pm EPM).

Grupos	Nº embriões	% Clivados	% Blastocistos			
			B1 Total	Bi	B1	Bx
Controle	103	85,11 \pm 2,20	47,31 \pm 5,88	6,88 \pm 2,15	15,21 \pm 2,57	20,20 \pm 3,37
G1 (1,0 mmol/L)	106	88,20 \pm 2,14	43,10 \pm 2,88	3,37 \pm 1,52	15,63 \pm 2,13	24,66 \pm 1,39
G2 (1,25 mmol/L)	107	89,60 \pm 2,62	44,33 \pm 4,27	3,08 \pm 0,78	15,37 \pm 2,96	21,12 \pm 3,42
G3 (1,5 mmol/L)	96	85,63 \pm 2,64	39,85 \pm 2,94	4,37 \pm 1,35	13,80 \pm 2,82	17,93 \pm 3,59
G4 (1,75 mmol/L)	101	79,12 \pm 3,51	33,00 \pm 2,86	2,12 \pm 0,69	10,65 \pm 1,74	16,84 \pm 1,52
G5 (2,0 mmol/L)	102	84,86 \pm 4,37	38,14 \pm 4,80	1,98 \pm 0,83	14,55 \pm 2,90	20,63 \pm 3,72

C) Análise dos lipídeos da membrana por espectrometria de massas

[0065] Para a determinação do perfil lipídico de blastocistos (D7) produzidos a partir do sistema de cultivo com vesículas multilamelares foi utilizada a técnica de MALDI-MS e MALDI-MS/MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry) baseada em Ferreira et al., 2010.

[0066] Para tanto, 9 amostras (blastocistos em grau 1) dos grupos controle e dos grupos tratados foram selecionadas aleatoriamente, lavadas três vezes em PBS + 0,1% de PVA para eliminar quaisquer fontes de lipídio que pudessem ser provenientes do meio de cultivo, transferidos para microtubos contendo 200µL de metanol (grau ACS/HPLC) (Burdick and Jackson (Muskegon, MI, EUA) diluído em água ultrapura (Millipore, Bedford, MA, EUA) e armazenadas a -20°C durante a noite. Para a análise de MALDI-MS, cada embrião foi lavado outra vez em solução de metanol e água ultrapura (1:1). Cada embrião foi acondicionado individualmente na placa de MALDI. Antes da análise, foi depositado 1 µL de ácido diidroxibenzoico (1M) diluído em metanol sobre cada ponto da placa de MALDI. As amostras foram secas em temperatura ambiente, até que a cristalização estivesse completa, então foram examinadas em estereomicroscópio para a confirmação da presença e da localização da amostra.

[0067] Os dados de MALDI-MS e MS/MS foram captados nos modos "íon positivo" e "reflectron" por meio do espectrofotômetro de massas Autoflex III MALDI *time-of-flight mass spectrometer* (Brucker Daltonics, Bremen,

Alemanha) equipado com a tecnologia de feixe de laser inteligente (*smart beam laser*). A frequência para aquisição dos dados de MS foi de 700-1200 m/z , utilizando a média dos tiros consecutivos de laser em frequência de 200 até que a região de interesse fosse observada e desaparecesse conforme ocorra o consumo da amostra. Como gás de colisão, foi utilizado o argônio e a checagem do espectro de massa foi feita pelo software FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonics). Os íons mais intensos (distintos de possíveis ruídos da técnica oriundos da exclusão de picos isotópicos) foram considerados para cada espectro e utilizados como ponto de partida para localizar valores de m/z que correspondam aos lipídios de interesse (FERREIRA et al., 2010; SUDANO et al., 2012).

[0068] Os íons detectados pela análise são representados na Figura 1. As moléculas lipídicas com carga positiva (H^+ ou Na^+) correspondem aos valores de m/z e estão representados no eixo-x e a relativa abundância (ou intensidade) desses lipídios estão descritos no eixo-y.

[0069] No 3D e 2D *score plots* do PLS-DA (Figura 2) é possível observar a separação dos grupos sem tratamento e tratados, demonstrando a clara diferenciação entre os grupos. Na Figura 3 é possível observar a diferenciação entre os grupos tratados, excluindo o grupo controle, nota-se que o grupo G3 tem perfil intermediário em relação ao grupo G1 e G5.

[0070] Após análise de PLS-DA, foram selecionadas 6 espécies de lipídeos de acordo com sua significância, comparando os grupos extremos (GC x G5). A Tabela 6 descreve os valores de m/z e os lipídeos correspondentes aos valores encontrados na literatura (FERREIRA et al., 2010; SUDANO et

al., 2012).

Tabela 6. Lipídeos discriminantes obtidos na análise MALDI-MS dos grupos controle e tratamento (G5) NC:DP, número de carbono: dupla ligação; fosfatidilcolina (PC); glicerofosfolipídio (PG).

<i>m/z</i>	Assinatura (NC:DP)	<i>m/z</i> Literatura
720,6	[PCe (32:0) + H] ⁺	720,5
	[PC (32:1) + Na] ⁺ ; [PC (34:4) + Na] ⁺	754,6
759,0	[PC (34:2) + H] ⁺	758,6
779,1	[PG (42:4) + H] ⁺	779,4
781,2	[PC (34:2) + Na] ⁺ ; [PC (36:5) + H] ⁺	780,6
797,3	[PG (44:5) + H] ⁺	797,5

[0071] A atribuição dos íons contidos na tabela foi feita de acordo com a menor diferença de massa entre o observado nos espectros de MALDI-MS, o valor calculado para os compostos segundo o LIPIDMAPS (<http://www.lipidmaps.org>) e baseado também em estudos realizados anteriormente (SUDANO et al., 2012; SUDANO et al., 2016).

[0072] Na Tabela 6, fosfolipídios são descritos por sua abreviação (PC, PCe e PG), seguido pelo número total de átomos de carbono e duplas ligações. Como indicado na Tabela 6, há íons atribuídos ao fosfolipídio do tipo fosfatidilcolina 720,6 (PCe 32:0), 754,9 (PC 32:1 ou PC 34:4), 759,0 (PC 34:2) e 781,2 (PC 34:2 ou 36:5). Os glicerofosfolipídios são atribuídos aos íons, 779,1 (PG 42:4) e 797,3 (PG 44:5). Todos os íons tiveram abundância relativa maior no grupo tratado (G5) em relação ao grupo sem tratamento (GC).

[0073] Os lipídios listados na Tabela 6 foram selecionados pela discriminação dos íons no *volcano plot*, possibilitando identificar alterações de dados compostos nas replicatas. O *volcano plot* analisa a significância de um teste estatístico, permitindo a identificação de dados que exibam grandes diferenças. Na presente invenção, a intensidade de cada m/z entre os grupos experimentais extremos (GC x G5) foram comparados e os resultados são demonstrados no Gráfico *Boxplot* da Figura 4. (KUMAR et al., 2018).

Exemplos:

[0074] Os exemplos a seguir são apresentados de forma a ilustrar mais completamente a natureza da presente invenção e a maneira de praticar a mesma, sem que, no entanto, possam ser considerados como limitantes do seu conteúdo.

[0075] Para a realização do método, inicialmente foram produzidas as vesículas multilamelares. Assim, os fosfolipídios, do tipo 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC) (Sigma-Aldrich) foram dissolvidos em clorofórmio em um tubo de ensaio de fundo redondo e secos com um fluxo de nitrogênio, formando uma película fina na parede do tubo. A amostra foi deixada em um dissecador a vácuo por 3 horas para remover solventes residuais. A película foi então ressuspensa em dois meios diferentes, água ultrapura (Mili-Q) e meio de cultivo embrionário (CIV) SOFaaci (Fluido de Oviduto Sintético), acrescido de soro fetal bovino (2,5% v/v), BSA (5 mg/mL) e piruvato (13mM).

[0076] Foram utilizadas três concentrações diferentes para cada meio citado anteriormente, 1,0 mmol/L (G1), 1,5 mmol/L (G3) e 2,0 mmol/L (G5). Todos grupos foram

submetidos a dois períodos de incubação (24 e 48 horas), em incubadora com atmosfera gasosa controlada (5% O₂, 5% CO₂ e 90% N₂) e temperatura de 38,5°C. As MLVs são normalmente armazenadas em ambiente refrigerado (4°C), por esse motivo a presente invenção considerou esse ambiente como sendo o de sem incubação; neste caso, os meios e as concentrações foram armazenados em refrigerador com temperatura controlada (4°C), igualmente por dois momentos, 24 e 48 horas.

[0077] Os momentos de cultivo em incubadora foram escolhidos, pois representam os dias de cultivo desde mórulas (D5) até os blastocistos (D7), o que coincidiria com o momento de alimentação dos blastocistos. Se a estabilidade das MLVs fosse comprovada por até 48 horas, seria necessário apenas a adição delas no D5 que o seu efeito perduraria até o D7. Caso a estabilidade delas fosse de apenas 24 horas, seriam necessárias as adições no D5 e D6 para que o efeito das MLVs perdurasse até o D7.

[0078] Em seguida, iniciou-se a etapa de produção *in vitro* de embriões que compreende as etapas de obtenção do complexo cumulus-oócito (CCO), maturação *in vitro*, fertilização *in vitro*, desnudamento e cultivo *in vitro*.

Obtenção do complexo cumulus-oócito:

[0079] Os ovários, predominantemente de fêmeas *Bos indicus*, foram obtidos em abatedouro e transportados até o laboratório em recipiente térmico contendo solução salina estéril aquecida a 30°C. No laboratório, foram lavados em solução salina, lavados com álcool 70% e os folículos com diâmetro entre 2 e 8 mm foram aspirados com auxílio de seringa de 10 ml acoplada a agulha calibre 18G. O fluido folicular recuperado foi depositado em tubo cônico e então

colocado em repouso no banho seco a 37,5°C para a formação do *pellet* de células. O *pellet* recuperado foi colocado juntamente com líquido folicular centrifugado em placa de Petri de 90 mm para localização e seleção dos CCOs de grau 1 e 2 de acordo com Stojkovic et al., (2001), ou seja, que apresentassem citoplasma homogêneo e granulações finas, ou com pequenas áreas mostrando pigmentações irregulares e múltiplas camadas compactas de células do cumulus. Os CCOs selecionados foram lavados em fluido folicular centrifugado suplementado com penicilina-estreptomicina a 75 µg/ml.

Maturação in vitro:

[0080] Os CCOs selecionados e lavados foram então transferidos para placas de 4 poços (NUNC, Nunclon Delta Tratado 4-Well IVF DISH, Dinamarca) contendo 500 µL de meio MIV (25 a 30 estruturas do poço), sem óleo mineral. O cultivo foi realizado durante 22 horas a 38,5°C em atmosfera de 5% de CO₂ em ar com umidade máxima. O meio de MIV utilizado foi o TCM-199 suplementado com 0,2 mM de piruvato, 25 Mm de bicarbonato de sódio, 50 µg/mL de amicacina, 0,5 µg/mL de hormônio folículo estimulante (FSH; Folltropin-V; Bioniche Aminimal Health, Ontario, Canada), 100 UI/mL de gonadotrofina coriônica humana (hCG; Vetercor; Hertape Calier, Juatuba, MG, Brasil) e 10% de soro fetal bovino (SFB; Gibco BRL, Grand Island, NY, EUA).

Fertilização in vitro:

[0081] Os CCOs maturados foram retirados do meio MIV e transferidos para 90 µL de meio de fertilização, composto por Tyrode-Albumina-Lactato-Piruvato (TALP) contendo 0,2 Mm de piruvato, 25 Mm de bicarbonato de sódio, 13 Mm de lactato de sódio, 50 µg/mL de amicacina, 6 mg/mL de albumina sérica

bovina (BSA) livre de ácidos graxos, 10 µg/mL de heparina, 20 µM de penicilamina, 10 µM de hipotaurina e 2 µM de epinefrina (meio TALP-FIV). Para inseminação, foram utilizadas palhetas de sêmen criopreservado de touro da raça Nelore. As palhetas foram descongeladas à 37°C por 30 segundos e o conteúdo foi submetido à centrifugação em gradiente de densidade descontínua de Percoll (45% e 90%; GE Healthcare, Uppsala, Suécia) durante 7 minutos a 2500 x g, em temperatura ambiente. Em seguida, o sobrenadante foi descartado e o sedimento ressuspendido em 500 µL de meio TALP, sendo novamente centrifugado por 5 minutos a 5000 x g. Os espermatozoides (2×10^6 células/mL) foram adicionados à gota de fertilização contendo 100 µL do meio de fertilização TALP/FIV. Os CCOs e os espermatozoides foram incubados por 18 horas a 38,5°C e 5% de CO₂ em umidade máxima. O início da FIV foi definido como o dia 0 (D0).

Desnudamento e Cultivo in vitro:

[0082] O meio de cultivo dos embriões utilizado foi o "Fluido de oviduto sintético (*Synthetic Oviduct Fluid*)" modificado (mSOF), suplementado com 0,2 mM de L-glutamina, 0,34 mM citrato de sódio, 2,8 mM de mio-inositol, 2% aminoácidos essenciais, 1% aminoácidos não essenciais, 0,2 mM piruvato, 50 µg/mL de amicacina, 5 mg/mL de BSA fração V e 2,5% de SFB. De 18 a 20 horas após a inseminação, os prováveis zigotos foram submetidos ao processo de desnudamento, cuja finalidade é a remoção das células do cumulus que circundam os prováveis zigotos. Para isso, suaves pipetagens repetidas dos mesmos causaram um turbilhão no meio de fertilização o que resultaram no desprendimento das células do cumulus. Os prováveis zigotos foram transferidos

para 500 µL de meio mSOF sem óleo mineral (25 a 30 estruturas por poço) e cultivados a 38,5°C em 5% de CO₂ em ar, com máxima umidade por até 7 dias. A taxa de clivagem foi avaliada 72 h após a inseminação (D2). No quinto dia de cultivo (D5) foi realizado o *feeding*. Nesse momento, foi avaliada a taxa de produção de mórulas (≥32 células). No último dia de cultivo (D7), os embriões foram submetidos novamente a análise para verificar a taxa de produção total de blastocistos e amostras de blastocistos (grau 1 de qualidade) foram coletadas dos grupos experimentais.

[0083] Em adição, iniciou-se a etapa de co-cultivo das vesículas com os embriões. No quinto dia de cultivo (D5 pós-inseminação) dos embriões é realizado o *feeding*, procedimento em que parte do meio de cultivo foi trocado (retirou-se 50 µL do volume original e foram adicionados 50 µL de meio fresco contendo as vesículas).

[0084] Finalizando as etapas do método, a troca lipídica ocorreu de modo espontâneo entre as MLVs e os embriões por ação direta e/ou indireta.

Vantagens da presente invenção:

[0085] O método descrito acima possui as seguintes características como as mais importantes:

a) Veículo (vesícula multilamelar) carreador de lipídeo exógeno com potencial para a incorporação (efeito direto) e/ou modulação do próprio metabolismo lipídico endógeno (efeito indireto) do embrião mamífero;

b) Veículo com ampla gama de potencial de variação do lipídeo utilizado em sua produção;

c) Veículo utilizado de modo prático, fácil e sem grandes alterações do protocolo vigente de produção *in vitro*

de embriões de mamíferos;

d) A alteração do perfil lipídico da membrana das células embrionárias potencialmente confere novas propriedades de criotolerância ao embrião assim produzido e quando for submetido à criopreservação, permitindo melhor suportar temperaturas de até -196°C.

e) MLVs produzidas e cultivadas em meio e ambiente de produção de embriões *in vitro*, estáveis com diâmetro compatível aos encontrados nos poros externos da zona pelúcida.

f) Não promoveram efeito tóxico ou letalidade quando cultivadas com os embriões, sendo seguras para utilização na produção *in vitro* de embriões.

[0086] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

Referências:

ABE, H.; YAMASHITA, S.; SATOH, T.; HOSHI, H. Accumulation of cytoplasmic lipid droplets in bovine embryos and cryotolerance of embryos developed in different culture systems using serum-free or serum-containing media. *Mol. Reprod. Dev.* 61, 57-66, 2002.

AGUILAR, J. e REYLEY, M. The uterine tubal fluid: secretion, composition and biological effects. *Anim. Reprod.* 2, 91-105, 2005.

AL DARWICH, A.; PERREAU, C.; PETIT, M.H.; PAPILLIER, P.; DUPONT, J.; GUILLAUME, D.; MERMILLOD, P.; GUIGNOT. Effect of PUFA on embryo cryoresistence, gene expression and AMPK α phosphorylation in IVF-derived bovine embryos.

Prostaglandins and other lipid mediators, v.93, p.30-36, 2010.

BROOKS, M.S. e MOGGRIDGE, G.D. The Effect of Additives and the Stability of Multilamellar Vesicles in a Commercial Surfactant System. Chemical Engineering Research and Design, vol.84, 139-146, 2006.

FERREIRA, C.R.; et al. Single Embryo and Oocyte Lipid Fingerprinting by Mass Spectrometry. Journal of lipid research, v. 51, 1218-1227, 2010.

KUMAR, N.; HOQUE, M.A.; SUGIMOTO, M. Robust volcano plot: identification of differential metabolites in the presence of outliers. BMC Bioinformatics, 19:128,2018, doi.org/10.1186/s12859-018-2117-2.

LASIC, D. D. Liposomes: from physics to applications. 1^a ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., cap.3, p.63-90, 1993.

RAZZA, E.M.; R.A. Satrapa, C.F. Silva, T. Nabhan, R.A.L. Simões, I.P. Emanuelli, J. Mazucheli, C.M. Barros, M.F.G. Nogueira. Lethal effect of high concentrations of Parecoxib and Flunixin meglumine on the in vitro culture of bovine embryos. Anim. Reprod., v.9, n.2, p.80-85, Apr./Jun. 2012.

RAZZA, E.M., Pedersen, H.S., Stroebech, L. et al. J Assist Reprod Genet (2019) 36: 413. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1365-4>;

RAZZA Eduardo M., Sudano Mateus J., Fontes Patricia K., Franchi Fernanda F., Belaz Katia Roberta A., Santos Priscila H., Castilho Anthony C. S., Rocha Daniele F. O., Eberlin Marcos N., Machado Mariana F., Nogueira Marcelo F. G. Reproduction, Fertility and Development (2018) 30, 1314-1328 <https://doi.org/10.1071/RD17335>).

STOJKOVIC, M.; MACHADO, S. A.; SOTOJKOVIC, P.; ZAKHARTCHENKO, V.; HUTZLER, P., GONÇALVES, P. B.; WOLF, E. Mitochondrial distribution and adenosine triphosphate content of bovine oocytes before and after in vitro maturation: correlation with morphological criteria and developmental capacity after in vitro fertilization and culture. *Biol Reprod.*; 64(3):904-9, Mar, 2001.

SUDANO, M. J.; SANTOS, V. G.; TATA, A.; FERREIRA, C. R.; PASCHOAL, D. M.; MACHADO, R.; BURATINI, J.; EBERLIN, M. N.; LANDIM-ALVARENGA, F. D. C. Phosphatidylcholine and Sphingomyelin Profiles Vary in *Bos taurus indicus* and *Bos taurus* In Vitro- and In Vivo-Produced Blastocysts. *Biology of Reproduction*, v.87(6), n.130, p.1-11, 2012.

SUDANO, M. J.; RASCADO, T. D.; TATA, A.; BELAZ, K. R.; SANTOS, V. G.; VALENTE, R. S.; MESQUITA, F. S.; FERREIRA, C. R.; ARAUJO, J. P.; EBERLIN, M. N.; LANDIM-ALVARENGA, F. D. Lipidome signatures in early bovine embryo development. *Theriogenology*, 86, 472-484.e1, 2016.

VIANA, J. H. M., FIGUEIREDO, A. C. S. de. Produção de embriões bovinos em 2014 e 2015: reflexos de um período de turbulências. *Jornal O Embrião*, Ed. 58, 2016.

REIVINDICAÇÕES

1.Método para modificação da composição de lipídeos de superfície em células de blastocisto de mamíferos, **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:

a) produção de vesículas multilamelares;

b) produção *in vitro* de embriões;

c) co-cultivo das vesículas multilamelares da etapa a) com os embriões da etapa b) durante a etapa do cultivo *in vitro* por 48 horas, pelo menos entre o Dia 5 e o Dia 7 e atmosfera de 38,5°C e 5% de CO₂.

d) troca lipídica entre as vesículas multilamelares e embrião pela ação direta e/ou indireta.

2.Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que na etapa a), são utilizadas fosfatidilcolinas, mais preferivelmente, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina as quais são dissolvidas em solventes orgânicos selecionados do grupo de hidrocarbonetos clorados, mais preferivelmente clorofórmio e posteriormente adicionadas ao meio de cultivo embrionário compreendendo fluido de oviduto sintético acrescido de 2,5% v/v de soro fetal bovino, 5 mg/ml de albumina sérica bovina e 13 mM de piruvato.

3.Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que na etapa b) compreende as etapas de obtenção do complexo cumulus-oócito, maturação *in vitro*, fertilização *in vitro*, desnudamento e cultivo *in vitro*.

4.Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que na etapa d) a troca lipídica por ação direta ocorre pela fusão entre as vesículas multilamelares e embrião

e/ou pela ação indireta que ocorre pela indução da alteração endógena do metabolismo lipídico.

5.Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que na etapa d) ocorre a modificação da composição de lipídeos da superfície de células de blastocisto de mamíferos.

6.Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que as células de blastocisto de mamíferos são selecionadas das espécies bovina, caprina, ovina, suína, equina, murina e humana, mais preferivelmente bovina.

7.Método, de acordo com a reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que o perfil lipídico da membrana dos embriões apresenta criotolerância.

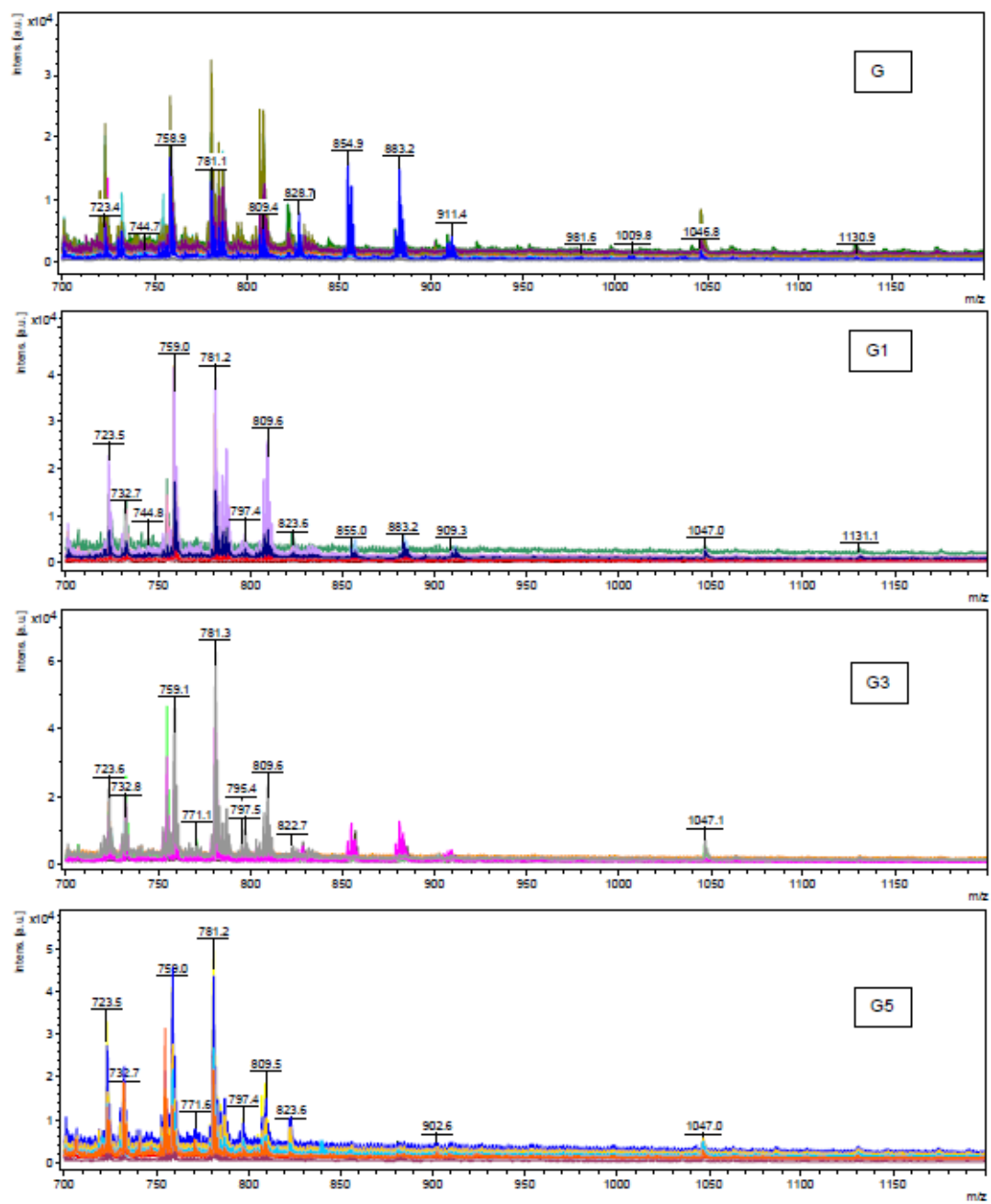


Figura 1

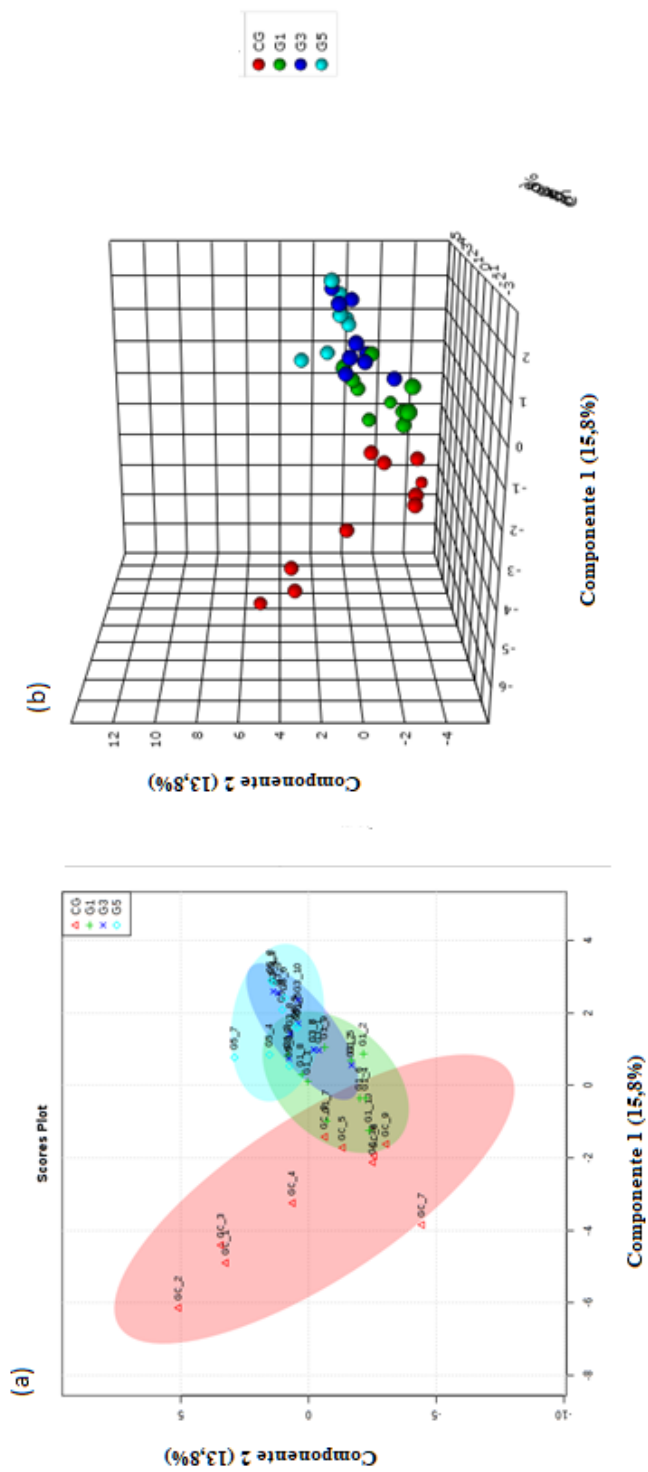


Figura 2

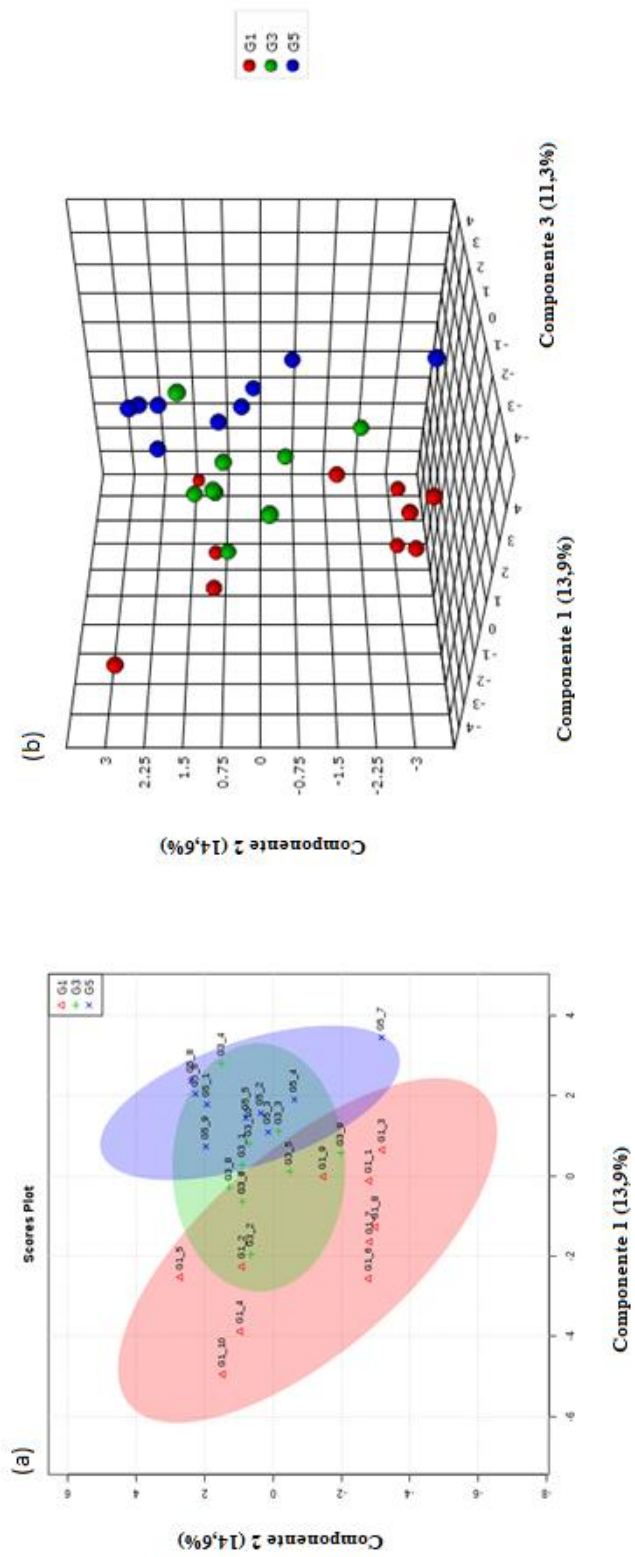


Figura 3

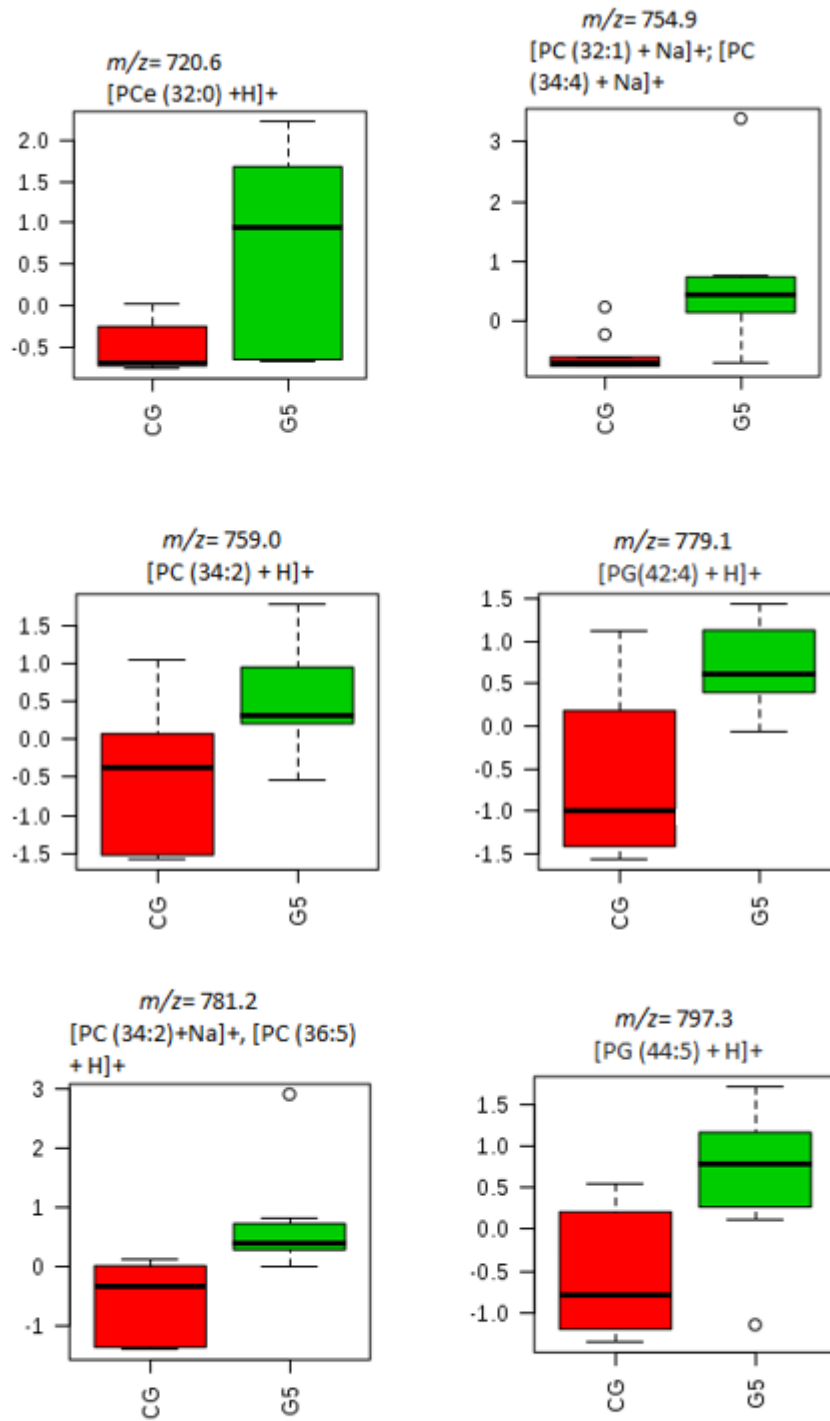


Figura 4

Resumo

MÉTODO PARA MODIFICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE LIPÍDEOS DE SUPERFÍCIE EM CÉLULAS DE BLASTOCISTO DE MAMÍFEROS

A presente invenção refere-se ao método para modificação da composição de lipídeos de superfície em células de blastocisto bovino, cuja modificação ocorre durante a própria etapa de cultivo *in vitro* da produção *in vitro* de embriões.

Dito processo é caracterizado por utilizar vesículas lipídicas multilamelares (MLVs) as quais alteram o perfil lipídico da membrana dos embriões, potencialmente conferindo diferente criotolerabilidade.