



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: POSSÍVEIS BIOMARCADORES ENVOLVIDOS NA TOXICIDADE E RESPOSTA DO GEFITINIBE UTILIZADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

Pesquisador: Patricia Moriel

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 17328619.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.166.956

Apresentação do Projeto:

Solicitação de emenda ao projeto original. Segundo o documentos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1523026_E1.pdf 07/07/2020:

Justificativa da Emenda:

Ao longo do desenvolvimento do estudo, surgiram necessidades de adequações (estudo passará a ser multicêntrico e ajustes na metodologias), vide carta em anexo.

1.7 MicroRNAs

A regulação positiva ou negativa de vários MicroRNAs (miRNAs) foi encontrada em associação com uma variedade de cânceres humanos. Os miRNAs são moléculas pequenas de RNA de cadeia simples, não codificante, formados por aproximadamente 22 nucleotídeos, que desempenham um papel importante na regulação pós-transcricional da expressão gênica. Essa regulação ocorre através da ligação complementar à região 3' não traduzida (3'-UTR) do RNA mensageiro (mRNA) alvo. Além disso, um único miRNA pode atingir pontuações de miRNAs e, assim, controlar uma ampla gama de funções biológicas (92). Os genes dos miRNAs são transcritos pela RNA polimerase II, resultando em um miRNA primário (pri-miRNA) em forma de gancho, que possui

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

aproximadamente 500 - 3000 bases de comprimento. O pri-miRNA é posteriormente processado pela ribonuclease (RNase) Drosha, formando o pré-miRNA, com um comprimento de 60 - 70 nucleotídeos, o qual é transportado do núcleo para o citoplasma através de poros nucleares com a ajuda da Exportina-5. O pré-miRNA é então clivado no citoplasma por uma RNase III/endonuclease, Dicer, formando duas moléculas pequenas de RNA complementares. O complexo proteico Argonauta se liga seletivamente na fita guia de RNA e auxilia na ligação do complexo de indução do silenciamento do RNA (RISC) ao miRNA (93). Quando ativado, o complexo RISC localiza o seu sítio de ligação na região 3'-UTR do mRNA alvo (94,95) (Figura 4).
Figura 4: Biogênese de um miRNA.

Legenda: miRNA: micro RNA; pri-miRNA: miRNA primário; RISC: complexo de indução do silenciamento do RNA; mRNA: RNA mensageiro; A: Transcrição do gene do miRNA pela polimerase II, resultando no pri-miRNA; B e C: processamento do pro-miRNA pela proteína Drosha, formando o pré-miRNA; D: pré-miRNA transportado para o citoplasma; E: identificação do pré-miRNA pela endonuclease Dicer; F: formação de duas moléculas complementares de RNA; G: ligação do miRNA ao RISC; H: ligação do RISC-miRNA ao mRNA alvo.

A primeira evidência de que alterações na expressão do miRNA se correlacionam com o prognóstico no câncer de pulmão foi fornecida pelo trabalho de Takamizawa e colegas, publicado em 2004 (96). Lee e colaboradores em 2013, sugerem que o miR-7515 desempenha um papel importante na proliferação e migração de células de câncer de pulmão através da regulação do c-Met (fator de transição mesenquimal-epitelial humano) (94).

Devido à alta estabilidade dos miRNAs nos fluidos extracelulares e à sua expressão específica em diferentes tecidos ou estados patológicos, alguns estudos começaram a ser realizados com o intuito de identificar miRNAs como possíveis biomarcadores de doenças e de toxicidade aos medicamentos. No entanto, o uso de miRNAs como biomarcadores ainda é um desafio para os pesquisadores, principalmente no que diz respeito aos métodos de identificação e as estratégias de normalização.

1.7.1 MicroRNAs como biomarcadores da resposta e toxicidade induzida por gefitinibe

A via de sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é o exemplo mais conhecido no câncer de pulmão, assim já há vários microRNAs que segmentam a via do EGF, como miR-21, miR-7, miR-27a-3p, miR-30, miR-34, miR-128, miR-133, miR-134, miR-145, miR-146,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

miR-149, miR- 218 e miR-542-5p (97, 98). No entanto, não há até o presente momento microRNAs como biomarcadores de toxicidade induzida pelo gefitinibe, mas há diversos estudos quanto a resposta ao tratamento com este TKI.

Dentre eles, pode-se evidenciar o miR-134 reconhecido pela regulação negativa ao EGFR, a superexpressão do miR-134 inibiu a sinalização relacionada ao EGFR e suprimiu a proliferação de células CPNPC ao induzir a parada do ciclo celular e / ou apoptose, sugerindo que o miR-134 funciona como um supressor de tumor no CPNPC (99).

Narita et al., 2017, mostraram que no tratamento crônico (1 mês e meio) em células, tratadas com gefitinibe, foi possível a observação de uma perda epigenética de propriedades epiteliais, associadas a reduções no microRNA-155 e -200c, podendo contribuir para a diminuição da sensibilidade ao gefitinibe (100). Já Shen et al, 2013, mostraram que o status de expressão do miR-21 e 10b em pacientes portadores de CPNPC, está associado à progressão da doença, sobrevida e resposta à terapia adjuvante com gefitinibe, apesar dos padrões de expressão dos microRNAs se diferirem significativamente entre os pacientes com mutação positiva e negativa no EGFR (101). Outro trabalho com o intuito de mostrar a expressão de microRNAs na indução de resistência ao gefitinibe, apontou o miR-21 ativando ALK (linfoma anaplásico quinase) e ERK (quinase regulada por sinal extracelular), como possíveis biomarcadores (102).

Apesar de haver estudos relacionando a resposta a terapia com gefitinibe, pode-se notar que estes são um tanto que conflitantes, e alguns destes, mostraram estudos realizados em células e não em fluidos biológicos. Estudos mais abrangentes são necessários para demonstrar se a terapia direcionada ao miRNA pode beneficiar ou não os pacientes com câncer de pulmão.

Objetivo da Pesquisa:

Foi readequado, objetivo geral:

- Identificação de variantes genéticas e microRNAs, como possíveis biomarcadores que possam predizer eventos adversos e a resposta a terapia de gefitinibe em pacientes com CPNPC em uso de gefitinibe.

Foram readequados objetivos específicos:

- Determinar os principais microRNAs plasmáticos relacionados as toxicidades e resposta do gefitinibe;
- Correlacionar a expressão dos microRNAs com as toxidades no que diz respeito à resposta e a qualidade de vida.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto original aprovado em 30 de Agosto de 2019, Número do Parecer: 3.544.822.

ALTERAÇÕES:

1-Alteração 01 (página 24) -Sessão: 1. Introdução, adicionado uma breve descrição, justificativa e relação dos MicroRNAs ao projeto.

Alteração 02: (página:28)

-Sessão: 2. Justificativa e Hipótese, foram readequadas:

Temos como hipótese que os indivíduos com variantes genéticas nos genes da família citocromo P450 teriam maior predisposição para desenvolver hepatotoxicidade (CYP3A5) e erupções cutâneas (CYP2D6 e CYP3A4) induzidos pelo tratamento com gefitinibe, e que os genes ABCG2 e ABCB1, à medida que alteram o efluxo celular, estejam relacionados a aumento da toxicidade celular. Considera-se também que as variantes genéticas na via PI3K / AKT, possam predizer toxicidades dermatológicas e de diarreia. Também temos como hipótese que a identificação de microRNAs como biomarcadores, possa vir a corroborar com a melhor identificação das toxicidades observadas no uso de gefitinibe e na resposta a essa terapia.

Ambas as alterações impactam no tempo de sobrevivência do paciente, especialmente observando a adesão ao tratamento. Espera-se que, se confirmadas, essas possíveis associações possam ajudar a melhorar o tratamento desses pacientes dentro do contexto da medicina personalizada.

Alteração 04: (página:30)

-Sessão 4. Métodos:

Alteração 4.1: Como mencionado na introdução, o medicamento gefitinibe é relativamente novo e gera um custo alto ao Sistema Único de Saúde, assim a cota do HC Unicamp para este medicamento no presente momento é de apenas 15 unidades para o ambulatório de OncoPneumologia, assim se fez necessário tornar esse estudo multicêntrico. Foi galado uma parceria com o Instituto Nacional do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP, instituição participante HCFMUSP - CNPJ 60448040/0001-22) com o Professor Dr Gilberto de Castro Júnior, que atua no

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.166.956

ambulatório de Tórax e com o Biobanco Icesp, para coleta e processamento de amostras.

4.1 Desenho Experimental/Local da Pesquisa

Trata-se de um estudo observacional, multicêntrico, analítico, longitudinal, prospectivo de amostra não probabilística do tipo consecutiva.

O contato com os pacientes será realizado em dois grandes hospitais do estado de São Paulo. O Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/ UNICAMP), um hospital escola terciário, de grande porte (405 leitos), pertencente à rede pública de saúde e considerado como referência na região. O hospital está localizado na cidade de Campinas, no interior do estado de São Paulo. E o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) está localizado na região central da capital e integra o complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), uma autarquia especial vinculada ao Governo do Estado de São Paulo. Esse complexo é reconhecido como o maior e mais importante centro de atendimento médico e hospitalar da América Latina.

No caso dos pacientes recrutados no HC Unicamp, estes serão identificados no ambulatório de Pneumologia. E no caso do Icesp, os pacientes serão identificados nos ambulatórios de câncer de pulmão. Em ambos os casos a coleta e aplicação de questionários somente se iniciarão após a devida assinatura do TCLE pelo participante e ou seu responsável.

Em relação aos riscos deste estudo para os participantes destaca-se a coleta de sangue, pois se trata de um procedimento invasivo (pode provocar dor, desconforto e hematoma no local da punção). A coleta será realizada por enfermeira qualificada do próprio hospital. Caso qualquer problema ocorra, o participante será atendido e acompanhado até a resolução do problema pelos médicos do Ambulatório de Pneumologia do HC – Unicamp. No caso dos pacientes do Icesp, as amostras de sangue serão coletadas, processadas e armazenadas no Biobanco da Rede Acadêmica de Pesquisa do Câncer da Universidade de São Paulo localizado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) fazendo parte "Protocolo de Desenvolvimento - Biobanco USP - Rede Acadêmica de Pesquisa sobre o Câncer" (Protocolo de Pesquisa aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa CEP nº 031/12 e Aprovado Comitê Nacional de Ética em Pesquisa CONEP nº 023/2014). Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do Biobanco e terem respondido o Questionário Epidemiológico do Biobanco, serão coletadas as amostras de sangue dos participantes de pesquisa.

Alteração 4.2: foi adicionado a metodologia a análises dos MicroRNAs, importante ressaltar que foi necessário adicionar um tubo de coleta aos participantes da pesquisa, pois para a análise dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

MicroRNAs utilizamos o plasma e para análise das variantes genéticas utilizamos a nuvem de leucócitos ou buffy coat.

4.7 Isolamento e análise de microRNAs como biomarcadores,

4.7.1 Isolamento de microRNAs, no centro HC - Unicamp

Para isolamento das amostras para análise dos miRNAs será coletado sangue após o início do tratamento com gefitinibe. Será coletado dois tubos de sangue de 4 mL contendo EDTA (etilenodiamino-tetracético), centrifugado a 2.500 rpm, 4°C durante 10 minutos. O plasma será retirado e armazenado em freezer -80°C. O RNA plasmático total será isolado a partir de 200 L de plasma armazenados conforme especificado acima, e será utilizando o Kit miRNeasy Serum/Plasma (QIAGEN), Isolamento de MicroRNAs, seguindo o seu protocolo, para ambos os centros.

4.7.2 Isolamento de microRNAs, no centro ICESP

Para isolamento das amostras para análise dos miRNAs será coletado sangue após o início do tratamento com gefitinibe. Será coletado dois tubos de sangue de 4 mL contendo EDTA (etilenodiamino-tetracético), centrifugado a 800g, 4°C durante 10 minutos, seguido de uma segunda centrifugação a 11000g, também, 4°C durante 10 minutos. O plasma será retirado e armazenado em freezer -80°C.

O RNA plasmático total será isolado a partir de 200 L de plasma armazenados conforme especificado acima, e será utilizando o Kit miRNeasy Serum/Plasma (QIAGEN), Isolamento de MicroRNAs, seguindo o seu protocolo, para ambos os centros.

4.7.3 Análise por microarray dos microRNAs diferentemente expressos em pacientes com e sem toxicidade e com e sem resposta após tratamento com gefitinibe

Seis amostras miRNAs extraídos de plasma de pacientes que não apresentarem toxicidade (grau de toxicidade igual a 0), e seis amostras de plasma de pacientes que apresentarem toxicidade (graus de toxicidade acima de 0) ao gefitinibe. O mesmo será realizado com o grupo de paciente onde será avaliado a resposta a terapia, seis amostras miRNAs extraídos de plasma de pacientes que não apresentarem resposta (recidiva, pelo método RECIST), e seis amostras de plasma de pacientes que apresentarem resposta (progressão, pelo método RECIST) ao gefitinibe. Essas amostras, serão enviadas para o serviço de sequenciamento de miRNAs da empresa LC Sciences (EUA, www.lcsciences.com). Serão identificados quais são os principais miRNAs relacionados com a toxicidade induzida pelo gefitinibe e quanto a resposta a esta terapia, excluindo aqueles que já foram comprovadamente alterados em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células.

4.7.4 Validação dos diferentes miRNAs expressos selecionados

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

Após identificação dos principais miRNAs, serão providenciados primers específicos para identificação por PCR em tempo real (RT-PCR) para validação destes miRNAs nas amostras de plasma dos pacientes não incluídos na análise por microarray. A normalização global será realizada a partir de curva padrão obtida com miRNA sintético.

4.7.5 Análise bioinformática de miRNAs alvos e de vias de sinalização potencialmente moduladas pela expressão dos miRNAs selecionados

Para identificação de possíveis miRNAs alvos e de vias de sinalização moduladas pelos miRNAs será utilizado o software IPA (Ingenuity Pathway Analysis, Ingenuity Systems, www.ingenuity.com).

Alteração 05: (página:45)

Sessão 6. Orçamento: pelo fato de acrescentarmos um outro tipo de metodologia o orçamento, necessitou ser ajustado (orçamento inicial de R\$40.000,00)

O custo de matéria e reagente previstos para este projeto é de R\$62.640,00 (custeado pelo CNPq e FAPESP). O custo de cada amostra de sangue (plasma) que será processada no Biobanco da Rede Acadêmica de Pesquisa do Câncer da Universidade de São Paulo localizado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), terá um custo de R\$11,76, para o pesquisador principal da instituição proponente (Professora Dra Patrícia Moriel). Na tabela 1, abaixo, é possível observar o orçamento descritivo do projeto.

Alteração 06: (página:48)

- Sessão 11 Cronograma, foi necessário uma adaptação ao cronograma de atividade da pesquisadora, no entanto ainda viável ao período de formação da pós-graduação.

-Sessão: 7. Referências: fez-se necessário a inclusão de algumas referências, devido a incorporação na introdução sobre MicroRNAs.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1523026_E1.pdf 07/07/2020: refere as alterações realizadas, não as apresenta.
- Carta_adendo_ao_CEP_Projeto_Gefitinibe_MarianaMorau.pdf 07/07/2020 : apresenta as alterações realizadas.
- Projeto_Gefitinibe_colaboracao_ICESP_versoa1.pdf 07/07/2020 : com destaque nas alterações.
- TCLE_Gefitinibe_versao2.pdf 07/07/2020: com destaque nas alterações: título, inclusão micro

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

moléculas chamadas MirRNA (microRNAs), volume do material biológico dois tubos de 4ml.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apresentar relatório parcial de acompanhamento do projeto, em formulário adequado como NOTIFICAÇÃO ao CEP.

Alterações:

- Inclusão de outro centro de coleta de dados;

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Nome do Responsável: Gilberto de Castro Junior

- Alteração de cronograma para coleta de dados.

- Alteração orçamento devido ao novo centro.

- Adequação da metodologia e objetivos; com inclusão da resposta a terapia de gefitinibe em pacientes com CPNPC em uso de gefitinibe; em objetivos gerais.

Isolamento e análise de microRNAs como biomarcadores

Isolamento de microRNA, no centro HC – Unicamp

Isolamento de microRNA, no centro ICESP

Análise por microarray dos microRNAs diferentemente expressos em pacientes com e sem toxicidade após tratamento com gefitinibe

Validação dos diferentes miRNAs expressos selecionados.

Alteração do Título

POSSÍVEIS BIOMARCADORES ENVOLVIDOS NA TOXICIDADE E RESPOSTA DO GEFITINIBE UTILIZADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.
- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais semestrais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1523026_E1.pdf	07/07/2020 18:06:33		Aceito
Outros	Carta_adendo_ao_CEP_Projeto_Gefitinibe_MarianaMorau.pdf	07/07/2020 18:05:39	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_Gefitinibe_versao2.pdf	07/07/2020 18:05:06	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.166.956

Justificativa de Ausência	TCLE_Gefitinibe_versao2.pdf	07/07/2020 18:05:06	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Gefitinibe_colaboracao_ICESP_ versoa1.pdf	07/07/2020 18:04:42	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito
Declaração de concordância	Oficio_CEP_046.pdf	13/03/2020 08:17:17	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Doc_mudanca_responsavel.pdf	09/03/2020 11:04:05	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_ajustada_Gefitinibe.pdf	23/08/2019 13:45:20	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Regulamento_Biorrepositorio_FCF_Gefit inibe_ajustado.docx	19/08/2019 12:21:12	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AtestadoMatricula.pdf	11/07/2019 22:22:27	MARIANA VIEIRA MORAU	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 21 de Julho de 2020

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br