

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo in vivo dos mecanismos celulares e moleculares da ação terapêutica das CTM de medula óssea humana, marcadas com nanopartículas multimodais no modelo animal de isquemia focal

Pesquisador: Lionel Fernel Gamarra Contreras

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 27665714.4.0000.0071

Instituição Proponente: Hospital Israelita Albert Einstein-SP

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.347.005

Apresentação do Projeto:

O projeto tem como finalidade o desenvolvimento de pesquisas que auxiliem na elucidação de mecanismos de ação das células-tronco mesenquimais (CTM) de medula óssea (MO) in vivo, no reparo tecidual e funcional de ratos submetidos ao modelo de isquemia cerebral focal.

Desta forma, o projeto será dividido em seis etapas. A primeira etapa corresponde à coleta e processamento das amostras de medula óssea e subsequente isolamento das CTMs. Ainda nesta etapa realizaremos a caracterização imunofenotípica das CTM de MO. A segunda etapa consiste na marcação das CTM de MO com as nanopartículas multimodais à base de óxido de ferro (NMOF) para sua posterior avaliação da citotoxicidade das nanopartículas nas células. A terceira etapa corresponde ao estudo de detecção das NMOF e estudo por Imagem por Ressonância Magnética (IRM) nas CTM de MO in vitro. Na quarta

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

Continuação do Parecer: 1.347.005

etapa do

estudo, as CTM marcadas por NMOF serão aplicadas em ratos submetidos ao modelo de isquemia cerebral focal, para a padronização da concentração ideal a ser transplantada. Para o direcionamento das CTM marcadas à área isquêmica os animais serão submetidos à imposição de um campo magnético estático. Ainda nesta etapa serão realizados testes comportamentais nos animais transplantados para avaliação da atividade motora e nocicepção. Durante o período de avaliação comportamental serão coletadas amostras de sangue para avaliações bioquímicas. A quinta etapa consiste na avaliação do destino e a eficácia terapêutica das CTM marcadas por NMOF quanto ao reparo tecidual e funcional da região cerebral isquêmica nos modelos experimentais de AVC. Ainda nesta etapa realizaremos a análise microestrutural do tecido afetado, utilizando marcadores imuno-histoquímicos específicos para avaliar migração e crescimento celular. Finalmente a sexta etapa corresponde ao estudo comparativo a partir de nossos resultados com outros marcadores comerciais. O presente projeto será desenvolvido no Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estudar in vivo os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no reparo tecidual e funcional promovido pelas CTM de MO marcadas com Nanopartículas multimodais no modelo animal de isquemia focal.

Objetivo Secundário:

- Coletar, processar e realizar a caracterização imunofenotípica das CTM isoladas de MO;
- Padronizar a marcação das CTMs de MO com NMOF;
- Avaliar in vitro a citotoxicidade da internalização das NMOF nas CTM de MO;
- Investigar a dinâmica de lesão tecidual pela isquemia cerebral induzida pelo modelo de termocoagulação

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

Continuação do Parecer: 1.347.005

dos vasos piaais no córtex cerebral;

- Realizar a indução modelo animal de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) por termocoagulação e padronizar a concentração ideal de CTM imunomarcadas para aplicação sistêmica após indução da isquemia cerebral focal;
- Realizar testes comportamentais previamente padronizados nos animais transplantados
- Realizar análises imunohistoquímicas para avaliação das características teciduais após a terapia celular com CTMs de MO marcadas com NMOF;
- Avaliar o destino e a eficácia terapêutica das CTM marcadas no reparo tecidual e funcional da região cerebral isquêmica nos modelos experimentais de AVC, por meio do monitoramento destas células por meio de IRM a partir de infusão caudal ou ICV;
- Estudar in vivo a cinética de eliminação e biodistribuição das NMOF no tecido cerebral num processo de quantificação em 3D, após administração das NMOF em modelos animais;
- Avaliar a toxicidade hepática da administração de células marcadas com NMOF;
- Realizar o estudo histoquímico da distribuição da CTM marcadas com NMOF.

Hipótese:

Desta forma o principal objetivo do presente estudo é estudar in vivo os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no reparo tecidual e funcional promovido pelas CTM de MO marcadas com Nanopartículas multimodais no modelo animal de isquemia focal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os procedimentos descritos, serão realizados para obtenção de aspirados de medula óssea para realização do transplante e a fração doada para este projeto, não irá comprometer a qualidade do material destinado ao transplante, bem como não oferecem risco adicional ao doador, pois são procedimentos necessários para a doação de medula para o transplante de medula óssea.

Benefícios:

Além de contribuir com o receptor da medula óssea, o doador também poderá contribuir com este

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

Continuação do Parecer: 1.347.005

estudo por meio de doação de parte (2 – 20 mL)
do material coletado da medula óssea para doação.
Este estudo contribuirá para a solidificação do conhecimento sobre células-tronco mesenquimais de medula óssea, requisito fundamental para que
se almeje futuramente a utilização terapêutica destas células em diversas doenças, principalmente em casos de doenças neurodegenerativas como
o AVC, doença que acomete 1 em cada 4 adultos com mais de 60 anos no mundo, levando a morte e morbidade, cujos principais tratamentos
disponíveis são pouco efetivos na recuperação plena do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa inovadora que irá ajudar no conhecimento do mecanismo de ação das células tronco mesenquimais frente a situações de hipoxia, isquemia e doenças neurodegenerativas.
Foram modificados os termos de consentimento explicitando os benefícios e risco de participação do estudo para os participantes humanos da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos apresentados estão em conformidade com a Res. 466/2012.

Recomendações:

1-De acordo com a Res. CNS 466/12, o pesquisador deve apresentar ao CEP/Einstein os relatórios semestrais e o relatório final (através da Plataforma Brasil, ícone Notificação).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação do pacote regulatório, em parecer Ad-Referendum, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein aprovou os seguintes documentos:

- 1-Protocolo de Pesquisa Versão 4.0, datada de 27 de Novembro de 2015;
- 2-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 4.0 datada de 27 de Novembro de 2015.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_548528 E1.pdf	27/11/2015 17:22:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO_DOUTORADO_ATUAL_V4.pdf	27/11/2015 17:20:44	Lionel Fernel Gamarra Contreras	Aceito

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss**Bairro:** Morumbi**CEP:** 05.652-000**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)2151-3729**Fax:** (11)2151-0273**E-mail:** cep@einstein.br

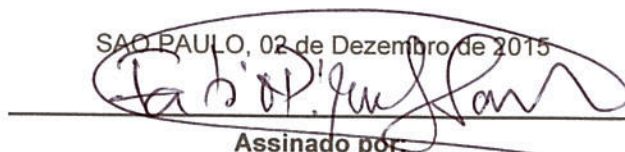
Continuação do Parecer: 1.347.005

Investigador	PROJETO_DOUTORADO_ATUAL_V4.pdf	27/11/2015 17:20:44	Lionel Fernel Gamarra Contreras	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V_IV.pdf	27/11/2015 17:19:25	Lionel Fernel Gamarra Contreras	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_V2.pdf	12/11/2015 12:15:14	Lionel Fernel Gamarra Contreras	Aceito
Outros	CARTA_DE_SUBMISSAO_DE_EMEND A.pdf	16/10/2015 13:23:57	Lionel Fernel Gamarra Contreras	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_do_Gestor_de_Ar ea.pdf	16/10/2015 13:22:26	Lionel Fernel Gamarra Contreras	Aceito
Outros	Aprovação da verba para realização do Projeto.pdf	11/02/2014 17:25:42		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SÃO PAULO, 02 de Dezembro de 2015



Assinado por

Fabio Pires de Souza Santos
 (Coordenador)

Dr. Fabio Pires S. Santos
 Coordenador CEP EINSTEIN

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br