



UBA
1821 Universidad
de Buenos Aires

.UBAfarmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

CONVENIO ESPECÍFICO

Entre la **Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires**, con domicilio en la calle Junín 954 CABA, representada en este acto por su Decana, Prof. Cristina Arranz, DNI. 6.688.320 de ahora en más "**LA FACULTAD**", por una parte, y por la otra, **PTC THERAPEUTICS S.A.** con domicilio en la calle Av. Libertador 101 piso 10, Vicente López, Buenos Aires, en adelante "**LA EMPRESA**", representada en este acto por el Señor Felipe Bertres, DNI: 22.354.035, en su carácter de Presidente, acuerdan celebrar el presente Convenio Específico, en el marco del Convenio Marco de Asistencia y/o Capacitación, que fuera aprobado por RESCD 2021-2021-612-E-UBA-DCT_FFYB, de fecha 22 de Junio de 2021, sujeto a las siguientes cláusulas:

PRIMERA: El objetivo del presente convenio es la realización del Proyecto titulado: Abordaje Bioquímico Clínico y Genético de Hipertrigliceridemias Severas. Detección de Síndrome de Quilomicronemia Familiar, conforme a las actividades detalladas en el Protocolo que como Anexo I se agrega al presente y que fuera aprobado por el CEIC de la Facultad, RESCD-2021-842-E-UBA-DCT_FFYB.

SEGUNDA: La FACULTAD a través del Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, ubicado en el 1º Piso del Hospital de Clínicas "José de San Martín", sito en la calle Córdoba 2351, tendrá a su cargo la detección de los casos con hipertrigliceridemia severa ingresados desde 2018 a Julio 2021, implementando el Sistema Informático del Laboratorio y el contacto con los pacientes que cumplen con la definición de caso probable de Síndrome de Quilomicronemia Familiar, para convocarlos, y confirmar el diagnóstico mediante estudios bioquímicos y obtener muestra para estudios genéticos

COPDI-2022-03429272-UBA-SSTT#SCT_FFYB



UBA
1821 Universidad
de Buenos Aires

.UBAfarmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TERCERA: A los fines señalados en la cláusula segunda, LA EMPRESAs se compromete a depositar en la cuenta n° 00180006097662 que LA FACULTAD posee en el Banco de la Nación Argentina, CBU 0110003720000060976628 las sumas establecidas en el Anexo II que pasa a formar parte del presente, para el desarrollo de las fases 1 a 3 inclusive.

CUARTA: Los estudios serán dirigidos por las Profs. Dras. Laura Schreier, y Gabriela Berg, y contarán con la participación de los Profs. Bioq. Graciela Lopez, Dr. Gustavo Frechtel y el Docente Dr. Nahuel Fernández Machulsky, quienes tendrán diferentes funciones en el desarrollo del proyecto y realizarán los informes correspondientes en forma conjunta. Por su parte por su parte LA EMPRESA designa a Lorena Natalia Levi y Nadia Schvarzman como representantes técnicos.

QUINTA: En toda circunstancia o hecho que tenga relación con este Convenio, las partes mantendrán la individualidad y autonomía de sus respectivas estructuras técnicas y administrativas y, por lo tanto, asumirán solo las responsabilidades que le son propias.

SEXTA: La suscripción del presente convenio no significa un obstáculo para que las partes signatarias puedan concretar convenios similares con otras instituciones, o entidades interesadas en fines análogos. Se deja constancia que el presente convenio no implica erogación alguna para la Universidad de Buenos Aires ni para la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

SÉPTIMA: Ambas partes acordarán los límites de confidencialidad que pudieran generarse en el marco de este convenio. Asimismo, en el supuesto que por el vínculo establecido se intercambie información calificada, ambas partes se comprometen a no difundir y a guardar reserva sobre los aspectos metodológicos y científicos que la FACULTAD junto con LA EMPRESA señale como confidenciales. Toda la información y/o documentación transmitida y/o

COPDI-2022-03429272-UBA-SSTT#SCT_FFYB



UBA
1821 Universidad
de Buenos Aires

.UBAfarmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

conocida por las Partes a los fines de la ejecución del presente Convenio, será considerada "Información Confidencial" y se encuentra alcanzada por las previsiones de la Ley 24.766.

OCTAVA: Ambas partes declaran estar en conocimiento de lo dispuesto en I-9 CÓDIGO.UBA Capítulo D Artículo 301, en referencia a las pautas de utilización del logotipo. Isotipos y nombre de la UBA.

NOVENA: Los resultados parciales o definitivos obtenidos a través de las tareas programadas sólo podrán ser publicados con el acuerdo previo de las partes, dejando constancia en las publicaciones de la participación de las entidades firmantes, y que los mismos se originaron en el presente Convenio, de acuerdo a lo normado en I-26 CÓDIGO.UBA Capítulo J.

DÉCIMA: La propiedad de los resultados intelectuales alcanzados será establecida en función de los aportes de cada una de las partes de acuerdo a lo normado en I-43 CÓDIGO.UBA Capítulo A.

DECIMAPRIMERA: El presente convenio tendrá una duración de 18 meses contados a partir de su firma y se renovará por acuerdo de partes mediante adenda por igual período, que deberá ser aprobada por el Consejo Directivo de la Facultad, a menos que una de las partes comunique a la otra en forma fehaciente y con una antelación no menor a noventa (90) días, su voluntad de rescindirlo, sin que ello genere responsabilidad alguna. La denuncia no dará derecho a las partes a reclamar indemnización y/o compensación de cualquier naturaleza. Los trabajos en ejecución al producir efecto la denuncia, serán finalizados dentro de los límites presupuestarios establecidos en el ANEXO II.

DECIMASEGUNDA: Las partes acuerdan poner todo su empeño para solucionar las desavenencias que puedan surgir del cumplimiento del presente Convenio. De no ser factible dar solución de común acuerdo, estas serán sometidas ante los Tribunales Federales de la Capital Federal, renunciando a cualquier otro fuero o jurisdicción que pudiese corresponder. A tales efectos LA

COPDI-2022-03429272-UBA-SSTT#SCT_FFYB



UBA
1821 Universidad
de Buenos Aires

.UBAfarmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

EMPRESA constituye domicilio en la calle Av. Libertador 101 piso 10, Vicente López de la Provincia de Buenos Aires, donde serán válidas las notificaciones judiciales y administrativas.

A los efectos de la validez de toda notificación judicial, el domicilio legal de la Universidad de Buenos Aires es en la calle Viamonte 430, Planta Baja, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Dirección de Mesa de Entradas, Salidas y Archivo del Rectorado y Consejo Superior.

Asimismo la Facultad constituye domicilio en la calle Junín 954 CABA, para las comunicaciones y notificaciones no judiciales vinculadas con el desarrollo y aplicación del Convenio

En prueba de conformidad se firman dos ejemplares de un mismo tenor y a un sólo efecto a los 12 del mes de mayo de 2022.

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**


CRISTINA ARRANZ
DECANA
FFYB - UBA

PTC THERAPEUTICS S.A.





ANEXO I

ABORDAJE BIOQUÍMICO CLÍNICO Y GENÉTICO DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS SEVERAS. DETECCIÓN DE SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

Introducción

El síndrome de quilomicronemia familiar (FCS por sus iniciales en inglés) es un trastorno del metabolismo lipoproteico de causas monogénicas, que se presenta con muy baja frecuencia, produciendo elevada carga de enfermedad y amenaza la vida.¹

A nivel general, se reportan tasas de prevalencia de 1-2 casos por cada 1.000.000 de habitantes y en algunas poblaciones con efecto fundador se pueden encontrar prevalencias de 1 caso por 500.000 a 250.000 habitantes.^{1,2,3} De todas maneras, se reconoce mundialmente su subdiagnóstico.

Los pacientes con FCS tienen una falla en el catabolismo de los quilomicrones debido a ausencia o defecto en la función de la enzimalipoproteinalipasa (LPL) o en alguno de sus reguladores, como la Apo CII, Apo AV, proteína 1 de unión a HDL glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1) o el factor de maduración de la LPL (LMF), causado por variantes en los genes respectivos que producen pérdida de función. La LPL hidroliza los triglicéridos (TG) de los quilomicrones y de las VLDL, por ende, la disminución o falta de su acción conlleva a una acumulación de los quilomicrones reflejado en el perfil lipídico como una hipertrigliceridemia severa (HTGS). Los pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia, hígado graso, depósito de lípidos en la piel denominados xantomas eruptivos, *lipemia retinalis*, sumado a alteraciones cognitivas y emocionales^{1,4}. Sin embargo, las manifestaciones más serias que comprometen la calidad de vida y que pueden llegar a ser letales, se relacionan con la pancreatitis aguda recurrente, la pancreatitis crónica, y el dolor abdominal a repetición, que llevan a consultas médicas frecuentes, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas y a estancias hospitalarias prolongadas^{5,6}, ya que la inflamación aguda recurrente y/o crónica conduce a fibrosis, obstrucción y atrofia glandular, lesión irreversible del páncreas causando insuficiencia exocrina y endocrina y otras complicaciones tales como: estenosis biliar, obstrucción duodenal, diabetes, e inclusive mayor

GA

riesgo de cáncer de páncreas^{5,6}. A pesar de las manifestaciones clínicas tan severas e incapacitantes, el biomarcador que llama más la atención a un experto para la identificación de estos pacientes y/o su remisión son los niveles severamente elevados de TG y su difícil manejo clínico y terapéutico.

La baja prevalencia de la enfermedad, así como la falta de conocimiento y concientización sobre la misma llevan a que muchos pacientes permanezcan con diagnósticos erróneos y con frecuencia se identifiquen en estados avanzados cuando ya tienen las complicaciones derivadas de su enfermedad.⁷

Estudios epidemiológicos en poblaciones definidas como de alto riesgo de tener la enfermedad, se han enfocado en pacientes con pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia de causa desconocida⁸⁻¹¹, pancreatitis de causa no identificada¹², HTGS o de difícil manejo¹³. Se considera necesario conocer la frecuencia de FCS en nuestro medio, e identificar el perfil de pacientes a quienes correspondería realizar estudios adicionales para efectuar un diagnóstico más certero.

El perfil lipídico que incluye los niveles séricos de TG en sangre son evaluaciones de rutina en la población adulta, que se suelen requerir en la atención médica de pacientes adultos. Si bien la hipertrigliceridemia es una consulta frecuente en la práctica clínica, estudios epidemiológicos en Canadá¹⁴, EEUU^{9,10,11,15} y Noruega¹⁶ han reportado que las HTGS representan apenas un 0,1% de todas éstas¹⁷. A su vez, este grupo de HTGS, corresponde con mayor frecuencia a causas secundarias, a la quilomicronemia multifactorial o a otras hipertrigliceridemias familiares. Con lo cual se hace extremadamente difícil identificar a los pacientes candidatos a tener FCS.

Existen varios puntos de corte del nivel de TG para considerar HTGS los cuales consideran especialmente el riesgo para pancreatitis: NCEP III (*National Cholesterol Educational Program, EE.UU*) establece HTGS como niveles muy altos de TG a partir de 500 mg/dl, la *American Society of Endocrinology* (SAE) define HTGS con niveles de 1.000-1980 mg/dl, y más recientemente, la *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS), establecen que los niveles para riesgo significativo de pancreatitis es superior a 880 mg/dl.¹⁷⁻²⁰

Desde el laboratorio clínico, la sospecha de FCS se establece con niveles severamente elevados de TG en más de una ocasión. Varios autores han



indicado un umbral de TG séricos en ayunas ≥ 880 mg/dl (10 mmol/L) a partir del cual se realiza el proceso de diagnóstico específico, principalmente confirmando la persistencia de los niveles elevados en más de una ocasión, refractariedad a los tratamientos hipolipemiantes convencionales, e historia personal de pancreatitis aguda y/o dolores abdominales recurrentes, parámetros contemplados en un score de Moulin²¹. Por otro lado, la presencia de diabetes descompensada, síndrome nefrótico, trastornos endocrino-metabólicos como hipotiroidismo o hiperlipemia familiar combinada, entre otras, conduce a explicar otras causas de las HTGS que no otorgarían sospecha del FCS monogénico.

El laboratorio clínico juega un papel muy importante que aporta para la detección de causas secundarias de HTGS, así como el médico clínico debe estar advertido para evaluar la presencia de un cuadro clínico compatible contemplando además grado de obesidad, consumo de alcohol o medicamentos concomitantes que tuvieran efecto sobre los TG séricos.

Dada la baja prevalencia que tiene FCS a nivel mundial, la falta de información sobre HTGS y FCS en nuestro medio, la alta posibilidad de que los pacientes estén subdiagnosticados y permanezcan con el riesgo de padecer HTGS y sus complicaciones, se propone un proyecto de abordaje del FCS en nuestro medio y detección de sujetos que pudieran ser beneficiados con nuevas alternativas de tratamiento.

Contar con el Sistema informático de Laboratorio (SIL), facilita entre numerosas ventajas, determinar la frecuencia de enfermedades, en este caso de FCS en HTGS en nuestro medio, lo cual podrá permitir la identificación de los pacientes, establecer el perfil bioquímico y clínico, y expandir el diagnóstico confirmatorio

Hipótesis: La detección de pacientes con hipertrigliceridemia severas, y entre ellos los que son portadores de quilomicronemia familiar, puede instrumentarse a través del Sistema informático de Laboratorio, para establecer su frecuencia, la convocatoria de los individuos y confirmar su diagnóstico

Objetivo principal

-Establecer de forma retrospectiva la frecuencia de HTGS y particularmente de FCS estudiada en el Departamento de Bioquímica Clínica de la FFyB (Hospital de Clínicas-UBA) en una cohorte de pacientes comprendida durante el periodo 2018 - actualidad, y convocar a los pacientes con sospecha de FCS para expandir su estudio bioquímico clínico y genético para complementar el diagnóstico.



Objetivos secundarios

1. Entre los pacientes con HTGS, detectar el subgrupo de pacientes sospechosos de ser portadores de FCS
2. Contactar a los pacientes identificados como sospechosos para convocarlos con el fin de complementar su estudio diagnóstico
3. Aplicar el score de Moulin²¹ para precisar el diagnóstico desde el punto de vista clínico-bioquímico
4. Determinar actividad de LPL como causal de la enfermedad en pacientes con score Moulin ≥ 9 y evaluar su capacidad diagnóstica
5. Cuantificar apo B para diferenciación con hiperlipemia familiar combinada
6. Estudiar variantes y CNV en los genes involucrados en HTGS/FCS (LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 y LMF1) como estándar de oro diagnóstico
7. Evaluar en cada uno de los casos, los tres aspectos estudiados: bioquímico – clínico – y genético

Metodología

Diseño: Estudio epidemiológico observacional retrospectivo y observacional descriptivo

Para la búsqueda retrospectiva de casos se seguirá un manual de procedimiento elaborado por el grupo de trabajo. Se describen brevemente los puntos más relevantes:

A partir del Sistema Informático del Departamento de Bioquímica Clínica, FFyB-UBA, se buscarán en los registros electrónicos del laboratorio en el periodo 2018 a agosto 2021 aquellos pacientes, de ambos sexos, mayores de 18 años, que presenten TG ≥ 880 mg/dl en ayunas, en al menos un estudio.

Se contemplará en cada paciente con TG > 880 mg/dl otros datos bioquímicos registrados tales como glucemia, creatinina, TSH, amilasa, lipasa, que contribuyan a explicar las causas de la HTGS, así como el registro de medicación recibida, o declaración de otras patologías.

Cuando no se disponga de datos que permitan inferir causas secundarias, se consideran casos dudosos para ser contactados. Los pacientes con TG ≥ 880 mg/dl en 2 mediciones o más serán considerados casos con sospecha de FCS.

Disponiendo de los datos de contacto en el SIL, se convocarán a los pacientes seleccionados brindándoles una explicación del motivo del contacto, según lo





establecido previamente en el manual de procedimientos. Brevemente se le ofrecerá al paciente complementar su estudio bioquímico y eventualmente genético, previa información escrita y consentimiento firmado (Anexo III). Se le otorgará al paciente un instructivo de acceso al Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis del Departamento de Bioquímica Clínica, según la guía que se implementa en el Hospital de Clínicas y datos del profesional a quien debe contactar.

Una vez obtenido el consentimiento informado de los pacientes que acepten asistir nuevamente al Laboratorio, se obtendrán los datos necesarios para calcular el score de Moulin, ya sea con respecto a posibles causas secundarias como tratamiento que reciben (Anexo I). A la vez se confeccionará una ficha complementaria con datos relacionados a las causas de HTGS o identificación de FCS que se obtendrán de manera autorreferencial por parte del paciente (Anexo II). Esta ficha facilitará definir los datos de casos dudosos mencionados previamente.

Obtención de Muestras:

Se extraerá sangre para la medida de perfil lipídico actualizado, lipidograma electroforético y medida de apo B.

Muestra para LPL: Se inyectará 60 unidades/kg de peso por vía endovenosa de heparina sódica 5000 unidades con el fin de liberar la enzima al plasma, y a los 10 min del brazo contralateral se extraerá plasma post-heparínico. Los tubos serán recogidos en recipiente con hielo, y después de centrifugación refrigerada se separa el plasma en varias alícuotas, conservándolo a -70°C hasta la fecha de proceso.

Muestra para estudio genético: con un cepillado se obtiene mucosa de cara interna de la mejilla y se coloca en tubito contenedor, o se obtiene saliva recogiendo 0,5 a 1 ml en tubo con buffer de transporte.

Todas las muestras serán rotuladas con el código de barras que se le asigna al paciente al ingresarlo en el SIL.

Métodos:

El perfil lipídico constará de Colesterol total, triglicéridos, colesterol de HDL y colesterol de LDL. Estos últimos parámetros se realizarán con diluciones

CA

requeridas por el equipo automatizado. Apo B se medirá por inmunturbidimetría, método automatizado. Todas las determinaciones se realizan por la plataforma automatizada Roche-Cobas 501. Los materiales de referencia que aseguran la calibración y el control tienen trazabilidad con la IFCC. Se aplica Control de Calidad externo internacional, con programa específico para panel lipídico (RIQAS, LIPID PROGRAM, Irlanda). El lipidograma electroforético se realiza en soporte de gel de agarosa Type I (Sigma A-6013) de baja electroendósmosis, buffer veronal/veronal sódico pH 8.6, y después de la corrida electroforética se procede a la fijación en mezcla de alcoholes, secado en estufa y se colorea con Sudan Black preparado en etanol con Acetato de Zn. La evaluación es apreciación cualitativa con especial enfoque en la presencia de quilomicrones.

La actividad de LPL se medirá por método radiométrico, modificado en este Laboratorio a partir del método de Nilsson-Ehle²². Como sustrato se utiliza [3H]-trioleína (Perkin-Elmer).

Otros reactivos: Trioleína fría (Sigma-Aldrich), Albumina libre de FFA (Sigma), L-lisofosfatidilcolina (Sigma-Aldrich), Buffer Tris-HCl 0.2 M pH 8.0 con 0.3 M de NaCl. Equipos necesarios: Sonicator (formación de micelas); Contado de Centelleo líquido, baños de incubación con agitación (Dubnoff)

Se incuban tres tubos con la muestra del paciente, tres con la muestra del paciente más suero humano descomplementado como fuente exógena de apo CII u otros activadores, y tres tubos con la muestra del paciente con NaCl 1M como inhibidor de la LPL, a fin de restar cualquier actividad enzimática residual de otras lipasas. Luego de la incubación se extraen los ácidos grasos y se incorporan a solución centelladora (Perkin Elmer) y se deja estabilizar la mezcla overnight. Se implementan 3 puntos de calibradores con sueros de actividad conocida, y los blancos con solución fisiológica. Después de la medición se traza la curva de calibración y se realizan los cálculos, restando la actividad residual de la lipasa hepática y observando la diferencia de actividad con suero proveedor de reguladores. Los resultados se informan en $\mu\text{moles ácidos grasos/ml Plasma Post-heparínico.h}$.

Estudio Genético:



Las muestras extraídas para estudios genéticos se enviarán a Laboratorio especializado que efectúe secuenciación de nueva generación, cuya elección será evaluada según calidad, experiencia en el panel de genes involucrados y presupuestos. Se buscarán Laboratorios en el país que secuencien el panel de genes mencionados con el fin de detectar variantes puntuales, deleciones e inserciones (CNV). La entrega y devolución de resultados a los pacientes estará a cargo del Dr Gustavo Frechtel, Prof Adjunto de la Catedra de Genética de FFyB, y Profesor Titular en la Cátedra de Nutrición, F.Med. Cuando el estudio completose encuentre finalizado se citará al paciente para el encuentro con el medico quien brindara para su asesoramiento genético, y conductas a seguir para su tratamiento.

Análisis de resultados:

Se analizará la distribución de valores de TG en ayunas correspondientes a la totalidad de las mediciones realizadas en el periodo establecido, y como variable categórica los $TG \geq 880$ mg/dL calculando su frecuencia. Se analizarán los casos según sexo y edad.

Se evaluará la distribución de valores del score de Moulin en los pacientes con $TG \geq 880$ mg/dL que hayan aceptados asistir al Laboratorio, identificando los casos probables de FCS que presenten score ≥ 10 . Asimismo, se comparará con el rendimiento diagnóstico del score con actividad baja de la enzima LPL -menor a $1,4 \mu\text{moles ácidos grasos/ml Plasma Post-heparínico.h}$, aplicando curva ROC. Se evaluarán los niveles de apo B teniendo en cuenta que valores < 90 mg/dL podrían ser compatibles con FC y mayores de 120 mg/dL se adjudica a hiperlipemia familiar combinada que es uno de los diagnósticos diferenciales que se deben realizar. El rango entre 90 a 120 mg/dL queda indefinido para la decisión.

Con los resultados de la prueba genética, y los datos bioquímicos y clínicos se aplicará un análisis de regresión logística multivariado para evaluar la asociación entre parámetros mencionados.



Referencias Bibliográficas

1. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287(4):340-348. doi:10.1111/joim.13016.
2. Creider JC, Hegele RA. Clinical evaluation for genetic and secondary causes of dyslipidemia. Christie Ballantyne (Ed.), *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier;Saunders; 2014.
3. Kastelein JP. NORD 2019. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. <http://rarediseases.org/rare-diseases/familial-lipoprotein-lipase-deficiency/>
4. Stroes, E., Moulin, P., Parhofer, K. G., et al. (2016) Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl*. 23, 1-7.
5. Gaudet D, Blom DJ, Bruckert E, et al. Acute pancreatitis is highly prevalent and complications can be fatal in patients with familial chylomicronemia: results from a survey of lipidologists. *J Clin Lipidol* 2016; 10:680-1.
6. Banks ET AL. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.
7. Davidson M., Stevenson M., Hsieh A. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: results from the global IN-FOCUS study. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 898-907.
8. Rengarajan R et al. Identifying suspected familial chylomicronemia syndrome. *PROC (BAYL UNIV MED CENT)* 2018;31(3):284-288.
9. Pallazola VA, Sajja A, Derenbecker R, Ogunmoroti O, Park J, Sathiyakumar V, Martin SS. Prevalence of Familial Chylomicronemia Syndrome in a Quaternary Care Center. *Eur J PrevCardiol* 2019 Nov 13;2047487319888054. doi: 10.1177/2047487319888054.
10. Esparza MI, Li X, Adams-Huet B, et al. Very severe hypertriglyceridemia in a large US county health care system: associated conditions and management. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1595-1607.
11. Khavandi, M, Victory J, Myerson M. Prevalence of Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Are We Underestimating? *Journal of Clinical Lipidology* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.03.021>

CA



- 12.** Sisman G et al. Familial chylomicronemia syndrome related chronic pancreatitis: a single-center study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014 Apr;13(2):209-14.
- 13.** Mrinali Tripathi, MD, April Wong, Victoria Solomon, Hussein N. Yassine, MD *The Prevalence of Probable Familial Chylomicronemia Syndrome in a Southern California population. *Endocrine Practice* 27 (2021) 71e76
- 14.** Brown WV, Goldberg I, Duell B, Gaudet D. Roundtable discussion: Familial chylomicronemia syndrome: Diagnosis and management. *J Clin Lipidol.* 2018;12(2):254-263.
- 15.** Warden BA, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Chylomicronemia syndrome: Familial or not? [published online ahead of print, 2020 Jan 31]. *J Clin Lipidol.* 2020; S1933-2874(20)30014-3.
- 16.** KjetilRetterstøl, et al. Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics. *Lipids in Health and Disease* (2017) 16:115. DOI 10.1186/s12944-017-0511-9.
- 17.** Robert A Hegele et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–66 S2213-8587(13)70191-8. Published Online December 23, 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/>
- 18.** Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation.* *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3168–209.
- 19.** Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.: 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019: doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 20.** Parhofer KG, Laufs U: The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. *DtschArzteblInt* 2019; 116: 825–32. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0825
- 21.** Moulin P et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275 (2018) 265e272 <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814>.

CA



UBA
1821 Universidad
de Buenos Aires

.UBA farmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

- 22.** Miksztowicz V, Schreier L, McCoy M, Lucero D, Fassio E, Billheimer J, Rader DJ, Berg G. Role of SN1 lipases on plasma lipids in metabolic syndrome and obesity. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2014 Mar;34(3):669-75. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303027. Epub 2014 Jan 23.



Anexo I. Score para ayuda del diagnóstico de FCS²¹

Escala para el diagnóstico del síndrome dequilomicronemía familiar. Se realiza una sumatoria de los puntos correspondientes a cada criterio cumplido por el paciente. El puntaje total clasifica al paciente en una de tres categorías

	Criterios	Puntos
1	TG en ayuno >880 mg/dl en 3 mediciones consecutivas	+ 5
	TG en ayuno ≥1770 mg/dl al menos una vez	+ 1
2	TG previo <177 al menos una vez	-5
3	Ausencia de factores secundarios* (excepto embarazo y uso de etinilestradiol)	+ 2
4	Historia de pancreatitis	+ 1
5	Dolor abdominal recurrente sin causa conocida	+ 1
6	Ausencia de historia familiar de hiperlipemia familiar combinada	+ 1
7	Ausencia de respuesta (disminución de TG <20%) al tratamiento hipolipemiante	+ 1
8	Edad de inicio de síntomas:	
	< 40 años	+ 1
	< 20 años	+ 2
	< 10 años	+ 3

Mayor o igual a 10: FCS muy probable

Igual a 9: FCS improbable

Menor o igual a 8: FCS muy improbable

** ver ficha anexo II

Cf



Anexo II. Ficha del Paciente

Esta ficha es de carácter autorreferencial y/o documentada en análisis anteriores

Peso

Altura

Cálculo de IMC kg/m

Glucemia

HBA1c

Hábitos dietarios (estimar consumo grasas)

Consumo de alcohol (g/día)

Dolores abdominales

Recurrencias

Pancreatitis

Recurrencias

Xantomas eruptivos

Estudios oftalmológicos: (lipemia retinalis)

Otras patologías:

Diabetes Mellitus

Hipotiroidismo

Síndrome Nefrótico

Lupus eritematoso sistémico

Otras:

Uso de Fármacos:

Hipolipemiantes (cual/es, dosis)

Estatina:

Fibratos:

Ac grasos n-3:

Corticoides

Estrógenos

Tamoxifeno

Tiazidas

Betabloqueantes

ciclofosfamida,

Inhibidores de Proteasa

clozapina

olanzapina

QJ



Anexo III. Modelo de Consentimiento informado

A los efectos de garantizar los aspectos éticos de esta investigación a cada paciente se le entregará una fotocopia que contendrá información referente al estudio. El modelo a utilizar es el siguiente:

INFORMACION PARA EL PACIENTE.

Nombre del Estudio: ABORDAJE BIOQUÍMICO CLÍNICO Y GENÉTICO DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS SEVERAS. DETECCIÓN DE SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

El síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) es una enfermedad heredada en la que falla el metabolismo de los triglicéridos dietarios, transportados por lipoproteínas grandes que se denominan quilomicrones, y el plasma de la sangre se torna lechoso. La patología se debe a la ausencia o defecto en la función de la enzima lipoproteína lipasa (LPL), causado por pérdida de función en los genes que regulan la enzima. Asociado a esta enfermedad los pacientes pueden presentar hígado graso y de tamaño aumentado, depósito de lípidos en la piel y en los vasos de la retina, alteraciones hematológicas, cognitivas y emocionales, entre otras. Las manifestaciones más serias que afectan la calidad de vida y que pueden llegar a ser letales, se relacionan con el dolor abdominal a repetición, pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica. Dada la baja prevalencia que tiene el FCS a nivel mundial, la falta de información sobre esta hipertrigliceridemia severa (HTGS) y FCS en nuestro medio, la alta posibilidad de que los pacientes estén subdiagnosticados y permanezcan con el riesgo de padecer HTGS y sus complicaciones, se propone un proyecto de estudio para diagnosticar la FCS no solo desde el punto genético sino también bioquímico-clínico. Entre los integrantes de este estudio se encuentra el médico especialista que guiará al paciente una vez completado sus resultados

En resumen, el aporte de este estudio a la poblaciones determinar la frecuencia de FCS entre las HTGS en nuestro medio, para identificar una población de riesgo y determinar el perfil bioquímico y clínico característico de los pacientes. Estos datos contribuirán para dirigir campañas educativas con el fin de concientizar a profesionales de la salud y pacientes sobre la enfermedad.

Si usted acepta participar, se le obtendrá una muestra de saliva o de la mucosa de la cara interna de la mejilla, para el análisis del ADN (test genético) buscando alteraciones en los genes que expliquen la falta de actividad de la enzima LPL.

También se necesitará una muestra de sangre para un estudio lipídico actualizado y otra de plasma post-heparínico para poder medir la actividad de la enzima LPL. Para ello, se le inyectará en la vena una cantidad mínima de heparina sódica (60 Unidades/kg de su peso), que es una sustancia segura, natural, que el organismo la produce. Luego de 10 min, se le extraerá sangre donde se separará el plasma post-heparínico que es la muestra adecuada para medir la actividad de LPL. Ocasionalmente puede desarrollarse un hematoma en el sitio de punción y con muy baja frecuencia, dolor venoso, lo cual no constituye ningún riesgo. El conocimiento de la actividad de la enzima LPL, puede otorgar valor pronóstico para su salud.

Todas las extracciones de saliva o mucosa bucal, plasma y sangre se realizarán en condiciones de asepsia, empleando material descartable y

CA



UBA
1021 Universidad
de Buenos Aires

UBA farmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

a cargo de personal idóneo. Los estudios mencionados no insumirán costo alguno.

Cada una de sus muestras biológicas serán rotuladas con el código de barras que las identifique, preservando los datos de identidad.

A los efectos de garantizar los aspectos éticos de esta investigación a cada paciente se le hará firmar un consentimiento para ser incluido en el mismo. El modelo a utilizar es el siguiente:

CONSENTIMIENTO INFORMADO.-

Nombre del Estudio: ABORDAJE BIOQUIMICO CLINICO Y GENETICO DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS SEVERAS. DETECCIÓN DE SINDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

Yo

.....
.....

El/la abajo firmante, D.N.I. Nº

domiciliado en la calle Nº
piso

Ciudad

Provincia

.....

Doy mi consentimiento en forma libre y voluntaria para participar en un estudio de investigación clínica sobre aumentos severos de los triglicéridos, alteraciones en la enzima LPL que los degrada, y defectos en los genes relacionados, después de haber sido informado oralmente, y haber leído y comprendido la hoja de información para el paciente, que obra en mi poder.

Se me ha explicado claramente que me tomarán una muestra de saliva o mucosa bucal y que me extraerá sangre personal idónea, alrededor de 10 a 15 mL, que luego me inyectarán una mínima dosis de heparina que es una sustancia que el organismo posee, y se me volverá a sacar sangre por punción venosa empleando material descartable y cumpliendo con las normas de asepsia correspondientes. Queda establecido que la muestra de saliva o de mucosa bucal es para estudiar variantes en los genes relacionados con la hipertrigliceridemia severa y que la muestra de sangre será utilizada para realizar determinaciones bioquímicas (perfil lipídico actualizado y expandido) cuyos resultados me serán entregados. Se me ha dicho que esta práctica no produce perjuicios para mi persona, ni pérdida de tiempo y/o recursos para el diagnóstico y tratamiento de mis síntomas o enfermedad, y que, en cambio, me podrá otorgar la posibilidad de instaurar tratamientos adecuados.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en lenguaje claro, he sido informado de las ventajas de la obtención de plasma luego de la inyección de heparina. He podido realizar a los profesionales todas las preguntas y expresar mis dudas, las cuales fueron aclaradas, he leído y entendido cada párrafo de este formulario con los que he acordado.

Entiendo que los resultados de los estudios pueden contribuir en realizar un diagnóstico de certeza, o por el contrario, no encontrar datos que tengan una

at



UBA
1921 Universidad
de Buenos Aires

.UBAfarmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

correlación vinculable con mi cuadro de hipertrigliceridemia severa. Los datos obtenidos son confidenciales y no se me identificará por nombre en ninguna publicación médica.

Me notifico que no recibiré ninguna compensación económica por esta investigación.

Mi decisión de participar en este estudio es voluntaria y producto del ejercicio pleno de mi autodeterminación, y en cualquier momento puedo revocarlo sin que perjudique la relación con los profesionales que me atienden.

Recibí una copia de este consentimiento informado, firmada por mí y un profesional responsable.

En caso de dudas respecto a sus derechos como participante de este estudio de investigación, Ud puede dirigirse o contactarse con las Dras Gabriela Berg o Laura Schreier, en el mismo Laboratorio donde firma este consentimiento. Teléfono 5950-8678, en horario de 09.00 a 15.00 de lunes a viernes.

De acuerdo con la normativa vigente y las pautas del Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA, nos comprometemos como investigadores a respetar la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión, la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997); la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos (2003) y la Declaración Universal sobre Bioética Y Derechos Humanos (2005). Todas de la UNESCO. También nos comprometemos al cumplimiento de la Ley N°25326 de Habeas Data (de protección de datos personales). Todas las muestras serán almacenadas a -70°C durante un período de 2 años y únicamente serán utilizadas para este proyecto de investigación, siendo los responsables las Dras. Gabriela Berg y Laura Schreier.

Ciudad Aut. de Buenos Aires (fecha).....

Firma del paciente

Firma testigo

Firma investigador

Aclaración

Aclaración

Aclaración

Lugar y Fecha

Lugar y Fecha

Lugar y Fecha

G



UBA
1821 Universidad
de Buenos Aires

.UBA farmacia y bioquímica
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ANEXO II

Financiación

La financiación se proporciona y se utilizará únicamente para apoyar su misión. Todos los gastos del Financiamiento relacionados con la Misión deberán cumplir con todas las leyes y reglamentos aplicables. En particular, la provisión de PTC del apoyo financiero debe ser divulgada cuando sea necesario.

El pago de la Financiación se realizará considerando las fases de la siguiente manera:

USD 1.000 al finalizar la Fase 1 (Revisión del sistema informático, búsqueda de información e identificación de casos sospechosos en los registros)

USD 2.500 al finalizar la Fase 2 (Revisión de historias clínicas y llamada telefónica al paciente)

USD 1.500 al finalizar la fase 3 (Entrega de informe final de resultados del objetivo primario (Establecer de forma retrospectiva la frecuencia de HTGS y particularmente de FCS estudiada en el Departamento de Bioquímica Clínica de la FFyB en una cohorte de pacientes comprendida durante el periodo 2018 – actualidad, y convocar a los pacientes con sospecha de FCS para expandir su estudio bioquímico clínico y genético para complementar el diagnóstico).

Para la Fase 2 y Fase 3 PTC reconocerá los gastos de valoración y pruebas realizadas a los pacientes.

Los pagos se realizarían dentro de los 30 (treinta) días posteriores a la aceptación del contrato. El beneficiario será el único responsable de cualquier liquidación de cualquier impuesto aplicable al pago de la Financiación en la siguiente cuenta bancaria de datos:

CUENTA CORRIENTE Nº 60976/62

BENEFICIARIO: 17395

DENOMINACION: Facultad de Farmacia y Bioquímica

BANCO: Banco de la Nación Argentina

SUCURSAL: Azcuénaga (0018)

DOMICILIO: Av. Santa Fe 2299 - Capital Federal - Argentina

CUIT 30-54666656-1

CBU 0110003720000060976628

GA

COPDI-2022-03429272-UBA-SSTT#SCT_FFyB



1821 Universidad de Buenos Aires

Copia Digitalizada

Hoja Adicional de Firmas

Número: COPDI-2022-03429272-UBA-SSTT#SCT FFYB

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Junio de 2022

Referencia: Convenio suscrito

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GDE UBA
Date: 2022.06.14 15:20:54 -03:00

Sonia Demianczuk
Jefa de Departamento
Subsecretaría de Transferencia Tecnológica
Facultad de Farmacia y Bioquímica

Digitally signed by GDE UBA
Date: 2022.06.14 15:20:56 -03:00



1824 Universidad de Buenos Aires

Anexo Resolución Consejo Directivo

Hoja Adicional de Firmas

Número:

Referencia: EX-2022-02612193-E-UBA-DME#SSA_FFYB, ANEXO RESCD-2022-255-E-UBA-DCT_FFYB, Convenio Específico PTH Therapeutics SA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.