

Mar del Plata, 1 de septiembre de 2020.-

## RESOLUCIÓN DEL RECTORADO N° 294/20

### VISTO:

El proyecto de investigación "*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*" presentado por los docentes de la Facultad de Ciencias Médicas, Méd. Pablo Corral, la Esp. Méd. María Gabriela Matta, el Méd. Benjamín Saenz, el Sr. Facundo Blautzik y la Srta. María Agustina Sarobe Escurra, tramitado bajo el expediente de Investigación 224-2020; y

### CONSIDERANDO:

La presentación formal del proyecto se hizo de acuerdo a lo establecido en el art. 31 de la Resolución de Rectorado N° 053/18 mediante expediente abierto a solicitud de la Secretaria de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas, con fecha 9 de agosto de 2020;

La evaluación de los especialistas Dr. Rodrigo Alonso y el Dr. Walter Mauricio Masson Juarez;

Que la Secretaria de Investigación de la Universidad FASTA, la Secretaria de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y la Decana de la Facultad de Ciencias Médicas, han propuesto al Méd. Pablo Corral como Director e Investigador Titular categorizado por la UFASTA;

Que el investigador propuesto acredita una dilatada y rica trayectoria científica, profesional y académica que permite destacar su testimonio y vocación de servicio y que cualifica indudablemente el claustro universitario;

Que la Secretaria de Investigación de la Universidad FASTA, la Secretaria de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y la Decana de la Facultad de Ciencias Médicas, han propuesto a la Esp. Méd. María Gabriela Matta como Investigador Adjunto categorizado por la UFASTA;

Que los investigadores propuestos acreditan una dilatada y rica trayectoria científica, profesional y académica que permite destacar su testimonio y vocación de servicio y que cualifica indudablemente el claustro universitario;

Que la Secretaria de Investigación de la Universidad FASTA, la Secretaria de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y la Decana de la Facultad de Ciencias Médicas, han propuesto como auxiliares de investigación al Méd. Benjamín Saenz, al Sr. Facundo Blautzik y la Srta. María Agustina Sarobe Escurra;

Lo dispuesto por la Resolución del Rectorado N° 053/18, en sus artículos 8, 9, 10, 17 y concordantes;

Por ello, y en uso de las atribuciones que le confieren los Arts. 28° inc. d) y concordantes del Estatuto Universitario

**EL RECTOR DE LA UNIVERSIDAD FASTA  
DE LA FRATERNIDAD DE AGRUPACIONES SANTO TOMÁS DE AQUINO**

**R E S U E L V E :**

**Artículo 1°:** Aprobar el proyecto de investigación “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*” que se adjunta en Anexo I de a presente.-

**Artículo 2°:** Designar al **Méd. Pablo CORRAL** (DNI 23.453.688) como Director e Investigador Titular categorizado por la UFASTA del Proyecto “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*” por el término de 24 meses a partir del 1° de septiembre de 2020, según los alcances del art. 32 y cc. de la Resolución Rectoral N° 053/18.-

**Artículo 3°:** Designar a la **Esp. Méd. María Gabriela MATTA** (DNI 30.015.310) como Investigador Adjunto categorizado por la UFASTA del Proyecto “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*” por el término de 24 meses a partir del 1° de septiembre de 2020.-

**Artículo 4°:** Designar al **Méd. Benjamín SAENZ** (DNI 37.867.744) como Auxiliar de Investigación Graduado categorizado por la UFASTA del Proyecto “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*” por el término de 24 meses a partir del 1° de septiembre de 2020.-

**Artículo 5°:** Designar al **Sr. Facundo BLAUTZIK** (DNI 40.944.639) como Auxiliar de Investigación Alumno categorizado por la UFASTA del Proyecto “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*” por el término de 24 meses a partir del 1° de septiembre de 2020.-

**Artículo 6°:** Designar a la **Srta. María Agustina SAROBE ESCURRA** (DNI 39.098.940) como Auxiliar de Investigación Alumno categorizado por la UFASTA del Proyecto “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*” por el término de 24 meses a partir del 1° de septiembre de 2020.-

**Artículo 7º** Dése a conocer, remítase copia a la Secretaría de Investigación de la Universidad FASTA, al Decanato de la Ciencias Médicas y a los investigadores designados, archívese.



PROF. MARCELA S. GRECA DE GIACCAGLIA  
SECRETARÍA GENERAL  
UNIVERSIDAD FASTA



DR. JUAN CARLOS MENA  
RECTOR  
UNIVERSIDAD FASTA

ANEXO

RESOLUCIÓN DEL RECTORADO N° 294/20

Proyecto de Investigación “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la Argentina*”

1. EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**TÍTULO O DENOMINACIÓN DEL PROYECTO**

Caracterización clínica, bioquímica y genética de la población hipercolesterolémica grave en la argentina.  
Clinical, biochemical and genetic characterization of severe hypercholesterolemic population in Argentina.

**MES Y AÑO DE INICIO:** 08/2020

**MES Y AÑO DE FINALIZACIÓN:** 07/2022

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** SALUD COMUNITARIA

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN:** En proceso de creación

**ÁREA DE CONOCIMIENTO<sup>(i)</sup>:**

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Aplicada, Observacional, estudio de Cohorte

2. INSTITUCIONES PARTICIPANTES

**INSTITUCIÓN/ES COLABORADORA/S DEL PROYECTO:** UNIVERSIDAD FASTA

3. DIRECTOR

**NOMBRE Y APELLIDO DEL DIRECTOR DEL PROYECTO:** Dr. Pablo Corral

**DIRECCIÓN DE CONTACTO DEL DIRECTOR**(telefónica y/o electrónica): drpablocorral@gmail.com

**NOMBRE Y APELLIDO DEL CO-DIRECTOR**(si lo/s hubiera):

**DIRECCIÓN DE CONTACTO DEL CO-DIRECTOR**(telefónica y/o electrónica) (si lo/s hubiera):

**4. EQUIPO DE TRABAJO**

NOMBRE Y APELLIDO	UNIDAD ACADÉMICA/ INSTITUCIÓN	CATEGORÍA / FUNCIÓN	HORAS DESIGNACIÓN
PABLO CORRAL	UFASTA	DIRECTOR INV. TITULAR	20
MARIA GABRIELA MATTA	UFASTA	INV. ADJUNTO	10
BENJAMIN SAENZ	UFASTA	AUX. INV. GRADUADO	10
MERCEDES ZOCCHI	UFASTA	AUX. INV. GRADUADO	5
FACUNDO BLAUTZIC	UFASTA	AUX. INV. ALUMNO	5
AGUSTINA SAROBE	UFASTA	AUX. INV. ALUMNO	5

**5. CARACTERIZACIÓN DEL PROYECTO**
**Descripción breve del proyecto (máximo 250 palabras):**

Uno de los objetivos principales de este proyecto es analizar los resultados de los parámetros aterogénicos propuestos, teniendo en cuenta la presencia o ausencia de **variantes en los genes HF tradicionales (LDLR, APOB, PCSK9)** y la evaluación de otros genes frecuentes asociados a HF: **LDLRAP1, ABCG5 y ABCG8, APOE y LIPA**, que se determinarán para completar el panel.

Según nuestros resultados anteriores y otros investigadores, aproximadamente el 40% de los pacientes con HF clínica definitiva y probable muestran variantes en esos genes. (Wierzbicki& Watts, 2015) Esto no debe inducir que solo estos pacientes portadores deban ser tratados. Se deben buscar causas poligénicas, ya que se atribuyen como las causas más comunes cuando las variantes monogénicas son negativas. En estos casos, los pacientes podrían presentar el mismo riesgo de eventos cardiovasculares que los pacientes con HF con variantes monogénicas. Es necesario avanzar, en nuestro entorno, con la optimización en la aplicación de la mejor puntuación de riesgo poligénico de LDL-C (GRS), ya sea revisando el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que comprende las puntuaciones o para establecer el valor de corte según nuestra población. (Futema, et al.,2018; Berberich&Hegele, 2019) Esto es importante para considerar las decisiones terapéuticas y el cribado familiar para pacientes que no son portadores de variantes monogénicas pero que presentan un estado pro-aterogénico que merece ser tratado.

**Problema o necesidad a resolver (máximo 150 palabras de descripción) <sup>(ii)</sup>:**

La HFes una patología subdiagnosticada, que luego se trata de manera insuficiente en todo el mundo. Nuestro

país no escapa al infradiagnóstico de la enfermedad.

En 2015 lanzamos el primer Programa de Detección de HF - *Estudio Da Vinci* - avalado por la Universidad de Buenos Aires y la Universidad FASTA, y nuestra primera publicación mostró una prevalencia de HF de 1/290 similar a otros estudios en diferentes países. El 34% de los pacientes de nuestra población presentaron mutaciones positivas en los genes HF principales, además de otras variantes inusuales encontradas. (Corral, et al., 2018) Es necesario la continuidad de la detección de pacientes con HF, ampliar el conocimiento de las causas de hipercolesterolemia para completar el registro en Argentina y comprender la situación real en nuestra región. Además, la conciencia de la HF debería estar más extendida según la premisa de que cuanto antes comience el tratamiento, mejor será.

**Resumen, detallando objetivos generales y particulares (máximo 250 palabras):**

**Objetivo General:**

- Evaluar con mayor profundidad la condición pro-aterogénica en pacientes con hipercolesterolemia grave y HF, y así contribuir a la detección de aquellos que merecen recibir tratamientos de alta intensidad.

**Objetivos específicos:** (en adultos con LDL-C > 200 mg / dL y TG <250 mg / dL)

- Comparar la medición de LDL-C con los cálculos de LDL-C consistentes con la fórmula de Friedewald y Martin.
- Determinar RLP-C.
- Medir Lp (a) y corregir la concentración de LDL-C de acuerdo con la contribución de Lp (a).
- Medir PCSK9 en circulación.
- Analizar resultados según diagnóstico clínico y pruebas genéticas.

**Actividades del proyecto (máximo 250 palabras)<sup>iii</sup>:**

**VER CRONOGRAMA AL FINALIZAR SECCIÓN DE CARACTERIZACIÓN DEL PROYECTO.**

**Novedad u originalidad en el conocimiento (máximo 250 palabras)<sup>iv</sup>:**

En los últimos años los avances en el desarrollo de nuevas moléculas dieron lugar a nuevas alternativas de tratamiento que ofrecerían un mejor pronóstico a los pacientes con HF. (Ray, et al.,

2019) Las pruebas genéticas son valoradas por la medicina de precisión, y varios autores coinciden que buscar variantes causales no sería esencial para el diagnóstico y la decisión del tratamiento, que se basaría en el nivel de LDL-C. (Paynter, et al., 2016; Huijgen, et al., 2012). Desde el punto de vista de la salud pública, estas recomendaciones serían importantes. Sin embargo, existe evidencia que desafía estos conceptos, demostrando una importante superposición de los niveles de LDL-C entre los portadores de HF no tratados y los portadores que no son de HF. (Civeira, et al., 2008) Además, un estudio de casos y controles, y análisis de cohorte prospectivo revela que en cada rango de concentración de LDL-C, los pacientes con mutaciones en los genes relacionados con HF tienen un aumento sustancial en la ECV en comparación con los no portadores, alcanzando una proporción impar de 25% en rangos de LDL-C > 220 mg/dL. (Khera, et al., 2016) Asimismo, Sharifi, et al. (2017) observaron en pacientes hipercolesterolémicos asintomáticos analizados según causas monogénicas y poligénicas, un mayor grado de aterosclerosis preclínica, carotídea y coronaria, en HF monogénica. Actualmente, los expertos e investigadores como Paynter, et al. (2016); Iacocca & Hegele, (2017) y Santos (2017) postulan que existen varias brechas de conocimiento aún no aclaradas, más allá de los niveles de LDL-C y / o la presencia de variantes genéticas.

Por ello, este estudio busca conocer el origen y caracterizar a los pacientes con hipercolesterolemia pura en base a diferentes estudios bioquímicos y genéticos de última generación, y sería el primero en nuestra región.

**Resultados Esperados** (máximo 150 palabras):

Obtener el conocimiento profundo de los pacientes que se presentan con cLDL > 200 mg/dL en cuanto a la naturaleza y origen de esta afección poco frecuente.

Sumado a lo anterior, las **remnentes de lipoproteínas** (RLP), contribuye a comprender el marco aterogénico de lipoproteínas completo en HF y analizar la relación con las causas monogénicas y/o poligénicas de la hipercolesterolemia. También, determinar si la concentración de LDL-C debe corregirse mediante la contribución del colesterol Lp (a), lo que dará como resultado un mejor diagnóstico de HF y la situación aterogénica. (Viney, et al., 2018) A su vez, varios informes anteriores destacaron la relación intrínseca entre Lp (a) y HF con respecto al riesgo más alto en pacientes con HF con niveles elevados de Lp (a). (Alonso, Mata & Muñiz, 2016) Existe evidencia que la PCSK9 también podría correlacionarse con los niveles de Lp (a). (Seidah et al., 2014; Tada et al., 2016) Aunque su medición en plasma no parece constituir un biomarcador cardiovascular, existen interesantes investigaciones experimentales y clínicas que contribuyen a comprender los

mecanismos aterogénicos. (Bae, et al., 2018) Hasta la fecha no se analizaron datos sobre PCSK9 circulante en pacientes hipercolesterolémicos, con evaluación clínica y genética en nuestra región. Finalmente, la **endotelina -1** que es un marcador de la función endotelial vascular y es un potente factor vasoconstrictor. Su síntesis puede aumentar, en parte como resultado del impacto constante de las lipoproteínas aterogénicas en la pared arterial. (Sutton, Pugh&Dhaun, 2019) La misma podría emerger como un biomarcador que traerá una explicación para dilucidar mecanismos ateroescleróticos específicos en hipercolesterolemias severas. (Khera, et al., 2016; Shafiri, et al., 2019)

**Impacto de los resultados** (científico, de transferencia, económico, social, etc.)(*máximo 150 palabras*):

El presente será el primer estudio en Argentina y región del Cono Sur que investigue las causas de los pacientes con Hipercolesterolemia pura, así como la asociación con diferentes marcadores bioquímicos de afectación vascular.

Avalando lo expuesto, en 2016; la International Atherosclerosis Society (IAS) respaldó la declaración publicada por varios expertos comprometidos con la definición de HF grave, afirmando que el riesgo de ECV está directamente relacionado con la exposición crónica y acumulativa de niveles elevados de LDL. (Santos, 2016) Luego, la EuropeanAtherosclerosisSociety (EAS) ratifica el papel causal de LDL-C en ECV, respaldado por varias evidencias genéticas, epidemiológicas y clínicas. (FERENCE et al., 2017) El límite de LDL-C de 190 mg / dL debe advertir sobre la presencia de HF; que sumado a la historia familiar o personal de ECV e hipercolesterolemia, la presencia de xantomas y / o arco corneal en sujetos jóvenes, aumenta la certeza de Diagnóstico de HF.

**Interés para la Universidad FASTA** (*máximo 150 palabras*):

Este estudio, como los que precedieron, tendrá un impacto a nivel local e Internacional, con más de una decena de publicaciones y presentaciones en diferentes congresos y reuniones científicas. Participarán alumnos de la carrera de Medicina avanzados como exalumnos ya médicos egresados de UFASTA.



Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Inclusión de pacientes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X											
Perfil lipídico, Lpa, RLP-C				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
PCSK9															X	X	X	X							
Endothelin-1																X	X	X	X						
HF genes					X	X	X					X	X	X			X	X	X						
GRS				X	X	X					X	X	X												
Análisis de resultados								X	X	X					X	X	X	X	X	X	X				
Comunicación de resultados y redacción							X	X				X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X



## 6. DISEÑO METODOLÓGICO

*En esta sección el investigador deberá explicar no sólo qué va a hacer sino cómo. Esto implica decidir qué métodos y procedimientos utilizará. Deberá indicar el tipo de diseño (explicativo, descriptivo, longitudinal, transversal, etc.); universo de estudio; unidad de análisis; tipo de muestreo si corresponde; variables o dimensiones; definición de variables; instrumentos y técnicas de recolección de datos; tipo y fuentes de datos; procedimientos; plan análisis y procedimientos. En suma, se trata de hacer explícito el modo en que se realizará la investigación.*

### **Metodología**

**Pacientes:** 150 pacientes que vienen a participar en el Programa de Detección de HF en Argentina: *Estudio DA VINCI*, que cumplen con los criterios establecidos de inclusión / exclusión serán reclutados secuencialmente. El estudio DA VINCI está avalado y aprobado por los Comités de Investigación de la Universidad FASTA y la Universidad de Buenos Aires.

Criterios de inclusión: adultos  $\geq 18$  años con LDL-C  $\geq 200$  mg / dL y TG  $\leq 250$  mg / dL

Criterios de exclusión: hipotiroidismo, enfermedad renal o hepática, diabetes sin control, dislipidemia inducida por fármacos (diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta-adrenérgicos inespecíficos, hormonas esteroides, incluidos glucocorticoides, estrógenos y andrógenos, medicamentos inmunosupresores, agentes antineoplásicos, antipsicóticos atípicos, inhibidores de la proteasa del VIH-1, antiepilépticos).

Se reclutará un grupo de controles sanos del personal del Hospital de la Universidad de Buenos Aires (n=30 sujetos, número adecuado a fin de poder tener una comparación en este grupo) para tener valores frecuentes de parámetros emergentes en plasma como PCSK9 y Endothelin-1, así como para conocer la distribución del puntaje de riesgo poligénico (GRS) en nuestra población.

La atención al paciente y la recolección de muestras se llevarán a cabo siguiendo el manual de calidad y las políticas ya aprobadas para el Programa de detección de HF.

Se registrarán datos personales y familiares, medicación hipolipidémica y signos clínicos para aplicar los cuatro criterios clínicos para el diagnóstico de HF (HOLANDES, MEDPED, SB, AHA) en cada paciente.

Se obtiene el consentimiento informado en todos los casos. El proyecto global ha sido aprobado por los Comités de Ética de la Universidad de Buenos Aires (ResCD2193) y la Universidad FASTA.

**Muestras:** Se extraerá sangre de cada paciente y control; una alícuota se destina a pruebas genéticas y la otra a aislar suero para análisis bioquímicos.

**Análisis bioquímicos:** Se determinarán en el Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Universidad de Buenos Aires. Los métodos automatizados estandarizados bajo un buen control de calidad se aplican para medir el perfil lipídico: el colesterol, LDL-C y HDL-C y TG, ApoB y Lp (a) se miden mediante ensayos

inmunoturbidimétricos automatizados (Roche Diagnostics), este último con anticuerpos policlonales a Lp (a) humano y utilizando como material de referencia: Preciset Lp (a) Gen2, trazabilidad con SRM2B, IFCC / OMS, independiente del tamaño apo (a). Lp (a) se expresa como nmol / L.

PCSK9 y endotelina-1 se miden en suero mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) que implementa anticuerpos monoclonales específicos y una curva de calibración en cada ensayo para ambos casos (R&D Systems), los resultados de PCSK9 se expresan en ng / ml y Endotelina en pg / ml.

El colesterol RLP se determinará mediante el siguiente cálculo: Colesterol total - (HDL-C + LDL-C), que tiene una buena correlación con el método químico.<sup>28</sup>

**Estudios genéticos:** Se estudiarán en forma genética 150 muestras con hipercolesterolemia severa. Después de aislar el ADN, las muestras se enviarán a un laboratorio especializado (Mafalda Bourbon, Instituto Nacional de Salud Doutor R. Jorge, Lisboa, Portugal) para la evaluación por secuenciación de próxima generación de LDLR, APOB y PCSK9, y LDLRAP1, ABCG5 y ABCG8, APOE y LIPA genes. Todos los parámetros de mapeo, llamada y filtrado de variantes y control de calidad se realizaron utilizando protocolos validados. Los archivos VCF que contienen todas las variantes identificadas en las regiones objetivo se anotan utilizando el Análisis de variantes de ingenio (Qiagen) con una cascada de filtrado personalizada. Las variantes se clasifican según el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG).<sup>29,30</sup> Además, la evaluación de CNV y las grandes variantes estructurales se realizan utilizando herramientas integradas de Biomedical Genomics Workbench y VarSeq CNV Analysis de Golden Helix. Las causas poligénicas se evaluarán aplicando dos puntuaciones de riesgo diferentes: 6 SNP<sup>14</sup> frente a 10 SNP.<sup>26</sup>

**Métodos estadísticos:** Para describir variables continuas, después de probar la distribución de datos, se utilizan medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartiles (IQR). Para variables categóricas usamos frecuencias absolutas y proporciones. La prevalencia de HF definida y probable se describirá como tasa o porcentaje con intervalos de confianza del 95% (IC 95).

Para evaluar las diferencias en las características bioquímicas y clínicas entre pacientes que presentan mutaciones o no, aplicamos la prueba T o Mann U-Whitney de acuerdo con los datos de distribución, para variables numéricas, y pruebas exactas de Chi-cuadrado o Fisher, según corresponda, para variables categóricas. Pruebas de ANOVA y a posteriori o Kruskal-Wallis pruebas serán utilizados para la comparación entre los subgrupos. Se aplicará una regresión simple o multivariada para evaluar la asociación entre parámetros.

El análisis de potencia para los principales ensayos expuestos se basó en diferencias en medias y DS de estudios y experiencias previas. El número de sujetos para cada parámetro o subgrupo es el mínimo requerido para detectar diferencias de al menos 1 DS, con una potencia del 80% y  $\alpha = 0.05$ . En todos los parámetros expuestos: GRS, PCSK9, Lp (a), Endotelina-1, RLP-C, los mínimos requeridos son menos de 60 casos. Todos

los análisis estadísticos se realizarán con el software SPSS 19.0 y un valor de P de dos lados  $<0.05$  se consideró significativo.

## 7. **BIBLIOGRAFÍA**(consignar según normas APA)

- Alonso, R., Mata, P. & Muñiz, O., et al.(2016). PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 254,249–253
- Bae, K.H., Kim, S.W., Choi, Y.K., Seo, J.B., Kim, N., Kim, C.Y., Lee, W.K., Lee, S., Kim, J.G., Lee, I.K., Lee, J.H. & Park, K.G. (2018). Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes & Metabolism Journal*, 42,207–214.
- Berberich, A.J.&Hegele, R.A. (2019). The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Cardiology*, 16, 9–20.
- Brett, T., Qureshi, N., Gidding, S. & Watts, G.F. (2018). Screening for familial hypercholesterolaemia in primary care, time for general practice to play its part. *Atherosclerosis*, 277,399–406.
- Civeira, F., Ros, E. & Jarauta, E. et al. (2008). Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology*, 102,1187–93.
- Corral, P., Geller, A.S., Polisecki, E.Y., Lopez, G.I., Bañares, V.G., Cacciagu, L., Berg, G., Hegele, R.A., Schaefer, E.J. & Schreier, L.E. (2018). Unusual genetic variants associated with hypercholesterolemia in Argentina. *Atherosclerosis*, 277,256-261.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou, S.&Kaptoge, S. et al. (2009). Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *Jama*, 302,412–23
- Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., Ray, K.K., Packard, C.J., Bruckert, E., Hegele, R.A., Krauss, R.M., Raal, F.J. & Schunkert, H., et al. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38,2459–2472.
- Futema, M., Bourbon, M., Williams, M. & Humphries, S.E. (2018). Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 277,457–463.
- Gencer, B., Kronenberg, F. & Stroes, E.S., et al. (2017). Lipoprotein(a), the revenant. *European Heart Journal*, 38,1553–1560.
- Rehm, H.L., Bale, S.J., Bayrak-Toydemir, P., Berg, J.S. & Brown, K.K., et al. (2013). Working group of the American College of Medical Genetics and Genomics laboratory quality assurance committee. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genetics in Medicine*, 15, 733-747.
- Huijgen, R., Hutten, B.A., Kindt, I., Vissers, M.N. & Kastelein, J.J. (2012). Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia, a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic HF. *Circulation, Cardiovascular genetics*, 5(3), 354-9.

- Iacocca, M.A. & Hegele, R.A. (2017). Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17(7), 641-651.
- Khera, A.V., Won, H.H., Peloso, G.M., Lawson, K.S., Bartz, T.M., Deng, X., van Leeuwen, E.M., Natarajan, P., Emdin, C.A., Bick, A.G., Morrison, A.C., Brody, J.A., Gupta, N., Nomura, A., Kessler, T., Duga, S., Bis, J.C., van Duijn, C.M., Cupples, L.A., Psaty, B., Rader, D.J., Danesh, J., Schunkert, H., McPherson, R., Farrall, M., Watkins, H., Lander, E., Wilson, J.G., Correa, A., Boerwinkle, E., Merlini, P.A., Ardissino, D., Saleheen, D., Gabriel, S. & Kathiresan, S. (2016). Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 7;67(22), 2578-89.
- Martin, S.S., Blaha, M.J., Elshazly, M.B., Toth, P.P., Kwiterovich, P.O., Blumenthal, R.S. & Jones, S.R. (2013). Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*, 310, 2061-2068
- Nakajima, K., Nakano, T. & Moon, H.D. et al. (2009). The correlation between TG vs remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers. *Clinica Chimica Acta*, 404, 124-127.
- O'Donoghue, M.L., Fazio, S., Giugliano, R.P., Stroes, E.S.G., Kanevsky, E., Gouni-Berthold, I., Im, K., Lira Pineda, A., Wasserman, S.M., Češka, R., Ezhov, M.V., Jukema, J.W., Jensen, H.K., Tokgözoğlu, S.L., Mach, F., Huber, K., Sever, P.S., Keech, A.C., Pedersen, T.R. & Sabatine, M.S. (2016). Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk, insights from the FOURIER trial. *Circulation*. 139, 1483-1492.
- Paynter, N.P., Ridker, P.M., Chasman, D.I. (2016) Are Genetic Tests for Atherosclerosis Ready for Routine Clinical Use? *Circulation Research*, 19;118(4), 607-19.
- Ray, K.K., Corral, P., Morales, E. & Nicholls, S.J. (2019). Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease, current and future options. *The Lancet*, 24;394(10199), 697-708.
- Robinson, J.G., Williams, K.J. & Gidding, S. (2018). Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *Journal of American Heart Association*, 7.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D. & Das, S. et al. (2015). ACMG laboratory quality assurance committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants, a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genetics in Medicine*, 17, 405-424.
- Santos, R.D., Gidding, S.S., Hegele, R.A., Cuchel, M.A., Barter, P.J. & Watts, G.F., et al. (2016). Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management, a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(10), 850-61.
- Santos, R.D. (2017). Phenotype vs. genotype in severe familial hypercholesterolemia, what matters most for the clinician? *Current Opinion in Lipidology*, 28(2), 130-135.
- Seidah, N.G., Awan, Z., Chrétien, M. & Mbikay, M. (2014). PCSK9, a key modulator of cardiovascular health. *Circulation Research*, 114, 1022-36.

- Sharifi, M., Higginson, E., Bos, S., Gallivan, A., Harvey, D., Li, K.W., Abeysekera, A., Haddon, A., Ashby, H., Shipman, K.E., Cooper, J.A., Futema, M., Roeters van Lennepe, J.E., Sijbrands, E.J.G., Labib, M., Nair, D. & Humphries, S.E. (2017). Greater preclinical atherosclerosis in treated monogenic familial hypercholesterolemia vs. polygenic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 13. pii, S0021-9150(17)30218-6.
- Sutton, G., Pugh, D. & Dhaun, N. (2019). Developments in the role of endothelin-1 in atherosclerosis - a potential therapeutic target? *American Journal of Hypertension*, 30.
- Tada, H., Kawashiri, M.A., Yoshida, T., Teramoto, R., Nohara, A., Konno, T., Inazu, A., Mabuchi, H., Yamagishi, M. & Hayashi, K. (2016). Lipoprotein(a) in Familial Hypercholesterolemia With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Gain-of-Function Mutations. *Circulation Journal*, 80, 512-518.
- Tada, H., Kawashiri, M.A., Nohara, A., Sakata, K., Inazu, A., Mabuchi, H., Yamagishi, M. & Hayashi, K. (2018). Remnant-like particles and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Clinical Chimica Acta*, 482, 120-123.
- Viney, N.J., Yeang, C., Yang, X., Xia, S., Witztum, J.L. & Tsimikas, S. (2018). Relationship between "LDL-C", estimated true LDL-C, apolipoprotein B-100, and PCSK9 levels following lipoprotein(a) lowering with an antisense oligonucleotide. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(3), 702-710.
- Wierzbicki, A.S. & Watts, G.F. (2015). The hinterland of familial hypercholesterolaemia, what do we not know? *Current Opinion in Lipidology*, 26(6), 475-83.

i Debe indicarse el área de conocimiento principal del proyecto según la clasificación OCDE-UNESCO versión 2010.

ii Descripción cuantitativa o cualitativa del problema o la necesidad a resolver o de la oportunidad a aprovechar claramente identificable en el entorno social, económico, productivo, político, cultural, ambiental, etcétera, al que está dirigido el proyecto.

iii Incluir cronograma de actividades o secuenciación de etapas.

iv Se entiende que un proyecto implica, necesariamente, el aporte de nuevos conocimientos, de esta manera, la originalidad o la novedad cognitiva es un rasgo central de la actividad de la ciencia. Se redefine el concepto de novedad u originalidad del conocimiento a un significado acotado a las condiciones locales: se trata, entonces, de entender la cuestión de la originalidad en el sentido de "novedad local" como contexto sociocultural en el que se inscribe el proyecto.