



Instituto de Previsión Social
Consejo de Administración

Acta N° 107/2024 de fecha 17 de diciembre de 2024

RESOLUCIÓN C.A. N° 107-009/2024

POR LA QUE SE APRUEBA Y AUTORIZA LA SUSCRIPCIÓN DEL ACUERDO ESPECÍFICO DE COOPERACIÓN CIENTÍFICA ENTRE IMIDOMICS, LA FUNDACIÓ HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON – INSTITUT DE RECERCA (VHIR), Y EL INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL.

VISTO: El Expediente Digital identificado como C.A. N° 2939/2024, recepcionado en la Secretaría del Consejo de Administración, en fecha 13 de diciembre de 2024, el cual contiene la Nota Interna PR/SRI/N° 104/2024, de fecha 12 de diciembre de 2024, de la Secretaría de Relaciones Interinstitucionales, por el que se eleva a consideración de la Máxima Autoridad, el Proyecto de Resolución “POR LA QUE SE APRUEBA Y AUTORIZA LA SUSCRIPCIÓN DEL ACUERDO ESPECÍFICO DE COOPERACIÓN CIENTÍFICA ENTRE IMIDOMICS, LA FUNDACIÓ HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON – INSTITUT DE RECERCA (VHIR), Y EL INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL”; y

CONSIDERANDO: Que, la Resolución C.A. N° 069-013/2024, de fecha 12 de setiembre de 2024, aprobó y autorizó la suscripción del Convenio Marco de Cooperación Interinstitucional entre IMIDOMICS INC. y el Instituto de Previsión Social;

Que, por Providencia PR/SRI/DRI/N° 27/2024, de fecha 16 de setiembre de 2024, el Departamento de Relaciones Internacionales dependiente de la Secretaría de Relaciones Interinstitucionales, sugirió enviar los antecedentes que dieron origen a la aprobación y suscripción del Convenio Marco mencionado precedentemente a la Gerencia de Salud, en atención a lo resuelto por el Consejo de Administración: “...*Encomendar a la Dirección de Gestión Médica, dependiente de la Gerencia de Salud, la realización de la actividades necesarias a fin de continuar con los trabajos de adecuación del Art. 14° del Convenio Específico, estableciendo que la legislación y la jurisdicción aplicables serán conforme a las leyes de la República del Paraguay...*”;

Que, por Providencia GS/DGM de fecha 22 de octubre de 2024, la Dirección de Gestión Médica de la Gerencia de Salud, remitió a la Dirección Jurídica la proforma del Acuerdo Específico con la modificación de la Cláusula 14;

Que, por Nota Interna DIJ/DDC/N° 561/2024, de fecha 28 de octubre de 2024, dirigida a la Gerencia de Salud, la Dirección Jurídica manifestó “...*Es necesario que la Cláusula 14 del Convenio se ajuste conforme a la legislación paraguaya vigente y al principio de legalidad y jurisdicción que rigen al IPS...*”;

FDO.: DR. JORGE MAGNO BRÍTEZ ACOSTA, PRESIDENTE
DR. CARLOS ALBERTO PEREIRA OLMEDO / DR. GUSTAVO ALBERTO GONZÁLEZ MAFFIODO
ECON. JOSÉ EMILIO ARGÑA CONTRERAS / LIC. VÍCTOR EDUARDO INSFRÁN DIETRICH
SR. JOSÉ JARA ROJAS. MIEMBROS DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN
ABG. ANA MARÍA ANGÉLICA CASTRO AQUINO. Secretaria del Consejo de Administración



El presente instrumento es de carácter público, garantizando la transparencia de la gestión pública. Se podrá acceder al mismo de forma libre, conforme a la reglamentación legal vigente que rige la materia, en atención al principio de publicidad de la administración pública, con excepción de aquellos documentos que por su naturaleza, su acceso se encuentre restringido por la Ley.



Instituto de Previsión Social
Consejo de Administración

Acta N° 107/2024 de fecha 17 de diciembre de 2024

RESOLUCIÓN C.A. N° 107-009/2024

Que, por Providencia de fecha 25 de noviembre de 2024, la Dra. Gabriela Ávila solicitó *"...remitir los antecedentes a la Secretaría de Relaciones Interinstitucionales a fin de adjuntar al expediente NOT-4744-2023-000036, para su remisión a la Dirección Jurídica atendiendo las nuevas modificaciones sugeridas por la Dirección de Gestión Médica del IPS y la aceptación de lo propuesto por IMIDOMICS"*;

Que, por Providencia PR/SRI/DRJ N° 0041/2024, de fecha 02 de diciembre de 2024, el Departamento de Relaciones Internacionales dependiente de la Secretaría de Relaciones Interinstitucionales, sugirió derivar los antecedentes a la Dirección Jurídica a los efectos de solicitar parecer con carácter de dictamen, en virtud a lo solicitado en la providencia supra mencionada;

Que, por Nota Interna DIJ/DDC/N° 619/2024, de fecha 04 de diciembre de 2024, la Dirección Jurídica manifestó *"...dada la incorporación de las modificaciones sugeridas por esta Dirección Jurídica en el artículo 14 del Convenio Específico, relacionadas con la "Ley Aplicable y Resolución de Conflictos", a través de Nota Interna DIJ/DDC/N° 561/2024, se considera que el instrumento se encuentra ajustado a las recomendaciones emitidas.*

En consecuencia, se propone que la Proforma de Acuerdo Específico de Cooperación Institucional entre IMIDOMICS INC. Y EL INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL, sea elevada a consideración de la Máxima Autoridad Institucional para su análisis y consideración del órgano colegiado";

Por tanto, en uso de sus atribuciones;

EL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DEL
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

RESUELVE:

- 1º) Aprobar la suscripción del Acuerdo Específico de Cooperación Científica entre IMIDOMICS, la Fundació Hospital Universitari Vall D'hebron – Institut de Recerca (VHIR), y el Instituto de Previsión Social, de manera remota, mediante el uso de plataformas de comunicación virtual, en los términos del Anexo, el cual se encuentra refrendado por la Secretaría del Consejo de Administración y las áreas técnicas

FDO.: DR. JORGE MAGNO BRÍTEZ ACOSTA, PRESIDENTE
DR. CARLOS ALBERTO PEREIRA OLMEDO / DR. GUSTAVO ALBERTO GONZÁLEZ MAFFIODO
ECON. JOSÉ EMILIO ARGÑA CONTRERAS / LIC. VÍCTOR EDUARDO INSFRÁN DIETRICH
SR. JOSÉ JARA ROJAS. MIEMBROS DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN
ABG. ANA MARÍA ANGÉLICA CASTRO AQUINO. Secretaria del Consejo de Administración



El presente instrumento es de carácter público, garantizando la transparencia de la gestión pública. Se podrá acceder al mismo de forma libre, conforme a la reglamentación legal vigente que rige la materia, en atención al principio de publicidad de la administración pública, con excepción de aquellos documentos que por su naturaleza, su acceso se encuentre restringido por la Ley.



Instituto de Previsión Social
Consejo de Administración

Acta N° 107/2024 de fecha 17 de diciembre de 2024

RESOLUCIÓN C.A. N° 107-009/2024

respectivas, que consta de 53 (cincuenta y tres) fojas y forma parte de la presente Resolución.-----

- 2°) Autorizar al Presidente del Consejo de Administración, a suscribir en representación del Instituto de Previsión Social, el Acuerdo Específico de Cooperación Científica entre IMIDOMICS, la Fundació Hospital Universitari Vall D'hebron – Institut de Recerca (VHIR), y el Instituto de Previsión Social, aprobado en el Art. 1° de la presente Resolución, de manera remota, utilizando plataformas de comunicación virtual.-----
- 3°) Disponer que el Departamento de Reumatología, en carácter de administrador, realice el control, seguimiento permanente y fiel cumplimiento de los puntos estipulados en el Acuerdo Específico. -----
- 4°) Disponer que la investigadora principal del Proyecto será la Dra. María Gabriela Ávila Pedretti.-----
- 5°) Encomendar a la Secretaría de Relaciones Interinstitucionales conjuntamente con el Gabinete de Presidencia, a realizar las gestiones administrativas correspondientes para la suscripción del Acuerdo Específico, aprobado en el Art. 1° de la presente Resolución de manera remota, utilizando plataformas de comunicación virtual.-----
- 6°) Establecer que la Secretaría de Relaciones Interinstitucionales, es la responsable de la integridad del expediente físico y su coherencia con la versión digital registrada para el tratamiento por parte del Consejo de Administración, así como de su guarda y custodia.-
- 7°) Comunicar a quienes corresponda y archivar.-----
SC/fm/jo.-

FDO.: DR. JORGE MAGNO BRÍTEZ ACOSTA, PRESIDENTE
DR. CARLOS ALBERTO PEREIRA OLMEDO / DR. GUSTAVO ALBERTO GONZÁLEZ MAFFIODO
ECON. JOSÉ EMILIO ARGANA CONTRERAS / LIC. VÍCTOR EDUARDO INSFRÁN DIETRICH
SR. JOSÉ JARA ROJAS. MIEMBROS DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN
ABG. ANA MARÍA ANGÉLICA CASTRO AQUINO. Secretaria del Consejo de Administración

Se

El presente instrumento es de carácter público, garantizando la transparencia de la gestión pública. Se podrá acceder al mismo de forma libre, conforme a la reglamentación legal vigente que rige la materia, en atención al principio de publicidad de la administración pública, con excepción de aquellos documentos que por su naturaleza, su acceso se encuentre restringido por la Ley.



IMIDomics™



ACUERDO ESPECÍFICO DE COOPERACIÓN CIENTÍFICA ENTRE IMIDOMICS, LA FUNDACIÓ HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON – INSTITUT DE RECERCA (VHIR), Y EL INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL

En la ciudad de Asunción, capital de la República del Paraguay, el de diciembre de 2024 (en adelante, “Fecha Efectiva”),

ENTRE:

Por una parte, el **Instituto de Previsión Social**, en adelante “**Centro**”, representado por el Dr. Jorge Magno Brítez Acosta, Presidente del Consejo de Administración, designado por Decreto Nº 27, de fecha 16 de agosto del 2023, con domicilio en Constitución esq. Luis A. de Herrera, de la ciudad de Asunción, Paraguay.

Por otra parte, **IMIDomics Inc.** (en adelante, “**Promotor**”), con domicilio en 1000 4th Street, Suite 500, San Rafael, CA 94901, USA, y en su nombre y representación, Dra. Sara Marsal Barril con DNI 39.860.275-X, en calidad de Chief Medical Officer, en virtud de los poderes elevados a escritura pública ante el Notario Dña. Laura Nogales Martín, del Colegio Notarial de Cataluña, en fecha 1de julio de 2021, bajo el número de su protocolo 366 y 347.

Y por otra parte, la **Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca**, institución gestora de investigación y titular del Biobanco HUVH, (en adelante “**VHIR**”), con domicilio en Paseo Vall d'Hebron, 119-129, Edificio Mediterránea, 2ª planta, 08035 Barcelona, España, registrado en España con CIF número G-60594009, representado por Dra. Begoña Benito Villabriga, actuando como Directora.

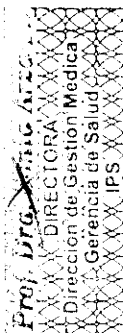
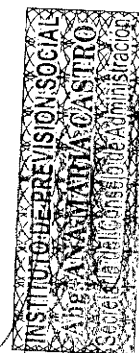
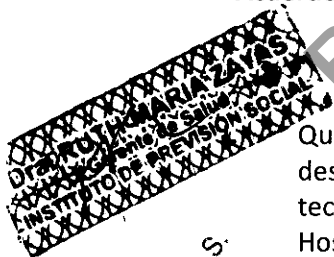
En adelante, el Centro, el Promotor y el VHIR serán denominados conjuntamente como las “**Partes**” e individualmente cada uno de ellos como la “**Parte**”.

Las Partes celebran el presente **Acuerdo específico de Cooperación Científica** (en adelante, el “**Acuerdo**”), sujeto a las siguientes cláusulas:

EN TANTO QUE:

Que el VHIR es una fundación del sector público que tiene como finalidades promover, desarrollar, transferir, gestionar y difundir la investigación, el conocimiento científico y tecnológico, la docencia y la formación en el ámbito de las ciencias de la vida y la salud del Hospital Universitario Vall d'Hebron (en adelante, “**HUVH**”).

Que el VHIR es titular del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron autorizado por la Direcció General de Planificació i Recerca en Salut del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya en fecha 2 de abril de 2013, y registrado en el Registro Nacional de Biobancos bajo el número B.0000618 (en adelante “**Biobanco HUVH**”). El Biobanco HUVH tiene como objetivo principal obtener, almacenar, gestionar y distribuir muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica, incluyendo la identificación y





IMIDomics™



validación de posibles dianas para el futuro desarrollo de medicamentos, en cumplimiento con cualquier normativa aplicable en España.

- III. Que el Biobanco HUVH contiene diferentes colecciones de muestras biológicas con fines de investigación biomédica, entre ellas, la colección IMID-Biobank de muestras de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por mecanismos inmunes (en adelante, "IMID-Biobank").
- IV. Que IMIDomics, Inc., "spin-off" del VHIR, es una empresa biomédica especializada en la medicina personalizada de las IMID y la investigación traslacional de enfermedades humanas complejas, focalizando su expertise tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación de las Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas.
- V. Que el VHIR y el Promotor, están colaborando en la realización de proyectos de investigación biomédica entre los que se encuentra el proyecto titulado "*Generación y caracterización multiómica de una cohorte longitudinal de Lupus Eritematoso Sistémico en la población paraguaya (Generation and multi-omics characterization of a longitudinal cohort of Systemic Lupus Erythematosus in the Paraguayan population)- Proyecto PGY-SMILES*" financiado por IMIDomics, con el objetivo de identificar clases moleculares reproducibles dentro del Lupus Eritematoso Sistémico (incluyendo biomarcadores para identificarlas) y determinar posibles dianas para el futuro desarrollo de fármacos (en adelante, el "**Proyecto**" o "**Proyecto PGY-SMILES**").
- VI. Que el **Proyecto PGY-SMILES** ha sido evaluado y AVALADO por el **Comité de Ética de Investigación (Protocolo de Investigación)** del Instituto de Previsión Social el 11 de diciembre del 2023.
- VII. Que en el **Proyecto PGY-SMILES**, participarán los Servicios de Reumatología, Nefrología y el Departamento de Análisis Clínicos del Hospital Central del IPS.
- VIII. Las Partes desean colaborar juntas en el Proyecto (descrito en el *Anexo 1*), especialmente en la ejecución de las Tareas para propósitos de Investigación Biomédica (en adelante el "**Propósito**"), principalmente consistentes en la recogida Material, tanto muestras biológicas (en adelante, las "**Muestras**") para su incorporación temporal al Biobanco IMID/PY y su posterior envío al IMID-Biobank del Biobanco del HUVH donde permanecerán en régimen de biobanco, como Datos Clínicos y epidemiológicos asociados las estas Muestras (en adelante, los "**Datos**"), descritos en el *Anexo 2*, y con las condiciones de envío establecidas en el *Anexo 3*.
- IX. Que el IMID-Biobank del Biobanco HUVH custodiará, de forma permanente en régimen de biobanco el Material recibido en el marco del presente acuerdo, obtenido en el marco del proyecto evaluado favorablemente por el comité ético de la investigación del HUVH, de acuerdo con las disposiciones legales aplicables al IMID-Biobank del Biobanco HUVH.
- X. Quieren disponer en este Acuerdo los derechos y obligaciones específicos entre las Partes.

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Medicina de Consultorio
Servicio de Reumatología

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Lic. María Sol Leguizamón
Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría Interinstitucional

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Abg. Bertina Albertini
Directora
Secretaría de Relaciones Interinstitucionales

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 6812 - Reumatología
Jefa
Servicio de Reumatología

2 de 53

Prof. Dra. Sonia Arza F.
DIRECTORA
Dpto. Gestión Médica
Gerencia de Salud
IPS

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dra. Gabriela Avila
Secretaría de Reumatología

- XI.** Las Partes acuerdan acogerse a la normativa aplicable para la ejecución del proyecto y, en especial, a la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, y al Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, que establece los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y de tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y que regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para la investigación biomédica.

El Promotor IMIDomics y el Instituto de Previsión Social, en fecha 16 de septiembre de 2024 suscribieron un Convenio Marco de Cooperación Interinstitucional (en adelante, “**Convenio Marco**”).

- XII.** Este Acuerdo establece los términos bajo los cuales las Partes colaborarán en el Proyecto:

LAS PARTES ACUERDAN:

1. Definiciones

“Acuerdo” significa el presente acuerdo de investigación.

“Biobanco HUVH” significa el Biobanco Hospital Universitario Vall d’Hebron descrito en el Expositivo III del presente Acuerdo.

“Datos” significa los datos clínicos y epidemiológicos proporcionados por el Centro al VHIR y descritos en el Anexo II del presente Acuerdo, para Propósitos de investigación biomédica.

“Derechos de PI” significa todos los derechos de propiedad intelectual o industrial en todo el territorio mundial, incluyendo sin limitación cualquier patente, solicitud de patente y sus divisiones y ampliaciones, modelo de utilidad, modelos y dibujos industriales, marcas, secretos comerciales, derechos de autor y otros derechos de propiedad intelectual, incluyendo derechos sobre programas informáticos, derechos sobre bases de datos y cualquier otro derecho de carácter tangible o intangible en todo el territorio mundial.

“Emisora” significa la Parte que la revela Información Confidencial a la otra Parte de acuerdo con este Acuerdo.

“Fecha Efectiva” significa la fecha del presente Acuerdo y que figura en el encabezamiento.

El "IMID-Biobank" significa la colección de muestras de pacientes de con IMIDs (enfermedades inflamatorias inmunomediadas) y voluntarios sanos, contenidas en el Biobanco HUVH, tal y como se describen en el Expositivo IV del presente Acuerdo.

"IMIDomics" significa IMIDomics Inc.

“Información Confidencial” significa cualquier información empresarial, científica, técnica, comercial o de cualquier otra naturaleza, proporcionada por la Emisora a la Receptora en virtud de este Acuerdo, incluyendo, de forma enunciativa pero no limitativa, (a) datos técnicos, know-how,



IMIDomics™



Vall d'Hebron[®]
Recerca



secretos empresariales, ideas, invenciones, conceptos, planes de negocio, nuevos productos, contratos, proyectos, documentos, diseños, logotipos, nuevas tecnologías, planos, dibujos, instrucciones, recomendaciones; (b) toda aquella otra información que, cualquiera que fuere su soporte y forma de comunicación, hubiera sido comunicada y que haya sido clasificada por la Emisora como confidencial o que, por su naturaleza y/o las circunstancias en que se produzca la revelación, deba de buena fe estimarse como confidencial. A efectos aclaratorios, el Material se considerará información confidencial del VHIR y el Promotor respectivamente.

“LOPDyGDD” significa la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

“Material” significa todos y cada uno de los materiales proporcionados por el Centro al VHIR y/o IMIDomics en virtud del presente Acuerdo, incluyendo las Muestras y los Datos, para Propósitos de investigación biomédica tal y como se describen en el Anexo 2 de este Acuerdo.

“Muestras” significa las muestras biológicas proporcionadas por el Centro al VHIR para Propósitos de investigación biomédica, para su incorporación en el IMID-Biobank del Biobanco del HUVH, que se describen en el Anexo II del presente Acuerdo.

“Propósitos de investigación biomédica” significa los fines de la recogida de Muestras y Datos para investigación biomédica por parte del Promotor i el VHIR, incluyendo la identificación y validación de posibles dianas para el futuro desarrollo de medicamentos.

“Receptora” significa la Parte que recibe la Información Confidencial de la otra Parte de acuerdo con este Acuerdo.

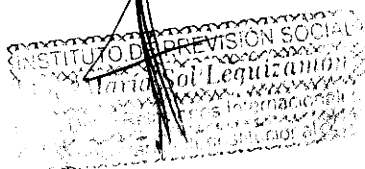
“Régimen de biobanco” significa el establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una o varias colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica, organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, con dependencia de que albergue muestras con otras finalidades.

“Reglamento General de Protección de Datos 2016/679” significa el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679.

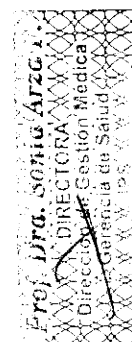
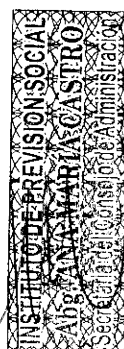
“Tareas” significa las tareas que llevará a cabo el Centro para los Propósitos de investigación biomédica y que se detallan en el Anexo I del presente Acuerdo.

Objeto

- 2.1. El presente Acuerdo tiene por objeto regular los términos en los que se desarrollará la colaboración entre las Partes para llevar a cabo la ejecución del Propósito.
- 2.2. Las Partes harán todos los esfuerzos razonables para colaborar en el Proyecto como se describe en el *Anexo 1* y realizarán sus actividades específicas como se describe en el Artículo 4 y el artículo 5.



HOSPITAL CENTRAL
Dra. Andrea Castro
Reg. Prof. 6612 - Reumatología
Jefa
Servicio de Reumatología





IMIDomics™



3. Representantes Institucionales

Las Partes designan a las siguientes investigadoras como responsables para llevar a cabo el desarrollo del Proyecto:

3.1.1. Por el VHIR: la Dra. Sara Marsal Barril, (en adelante, “Investigadora Principal del Proyecto”).

3.1.2. Por el IPS: Dra. María Gabriela Ávila Pedretti (“Investigadora Principal del Instituto de Previsión Social”).

3.2. La función de las Investigadoras es velar por la correcta ejecución del Proyecto según las responsabilidades de las Partes.

3.3. En adelante, la Investigadora Principal del Proyecto y la Investigadora Principal del Hospital Central del IPS se denominarán conjuntamente las “Investigadoras”.

4. Compromisos de Promotor y del VHIR

4.1. El Promotor:

4.1.1. Proporcionará apoyo técnico y recursos logísticos para el buen funcionamiento del Proyecto según necesidad y fondos disponibles.

4.1.2. Contratará los servicios del VHIR para que personal del VHIR realice tareas de monitorización del Proyecto, (en adelante “equipo de monitorización del VHIR”).

4.1.3. Dará soporte específico y previamente acordado a las Investigadores y colaboradores, en virtud de su participación en el Proyecto.

4.1.4. Analizará los Datos y Resultados científicos con las Investigadoras involucradas en el Proyecto.

4.1.5. Participará en la elaboración de manuscrito(s) científico(s) para la publicación de los Resultados en revista(s) científica(s) indexada(s) y arbitrada(s) o en eventos científicos.

4.2. El VHIR:

4.2.1. Coordinará el Proyecto para su buen funcionamiento a través de la Investigadora Principal del Proyecto.

4.2.2. Realizará, conjuntamente con IMIDomics, un convenio específico con el IICS-UNA para que el Biobanco IMID-PY participe activamente en el proyecto, tanto remitiendo los insumos para la recogida de Muestras a los centros participantes, entre ellos el IPS, como procesando las muestras y custodiándolas temporalmente.

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Ávila
Reg. Prof. 7884 - Reumatología
Médico de Consultorio

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Lic. Mónica Sol Leguizamón
Cofundadora y Directora General
Secretaría Interinstitucional

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Abg. Belén Albertini
Directora
Secretaría de Relaciones Interinstitucionales

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Assidoro
Reg. Prof. 5512 - Reumatología
Cefalea
5 de 53

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dra. María Castro
Secretaría de Gestión de Administración

Prof. Dra. Sonia Arza F.
DIRECTORA
Clínica de Gestión Médica
Gerencia de Salud
Y.X.X IPS



IMIDomics™



- 4.2.3. Gestionará el envío de las Muestras y Datos asociados desde el Biobanco IMID-PY IICS-UNA hasta el IMID-Biobank del Biobanco HUVH, donde permanecerán en régimen de biobanco.
- 4.2.4. Gestionará el envío del Material (Muestras y Datos) para la recogida, procesado y almacenamiento del mismo, de acuerdo con el Promotor.
- 4.2.5. Realizará, conjuntamente con IMIDomics, un convenio específico con el Hospital de Clínicas-UNA para que el Departamento de Anatomía Patológica de dicho hospital realice el estudio de anatomía patológica de las biopsias renales de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y nefritis lúpica activa que participen en el estudio, tanto del mismo Hospital de Clínicas como del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS) y remitan el informe del estudio a los servicios de nefrología y reumatología del hospital correspondiente.
- 4.2.6. Llevará a cabo la monitorización del Proyecto a través del "equipo de monitorización del VHIR".
- 4.2.7. Poner a disposición de la Investigadora Principal del Instituto de Previsión Social la posibilidad de pueda realizar una rotación de un mes en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, con el fin de ampliar sus conocimientos, tanto en el manejo de los pacientes como en el abordaje terapéutico del Lupus Eritematoso Sistémico.

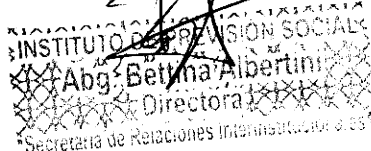
5. Compromisos de Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS)

5.1. El Hospital Central del IPS:

- 5.1.1. Realizará los trámites necesarios para la participación en el Propósito.
- 5.1.2. Aportará los recursos humanos necesarios para la ejecución de las tareas acordadas.
- 5.1.3. Obtendrá los consentimientos informados de los pacientes y voluntarios sanos, que deben ser firmados antes de incluirlos en el Proyecto para el Propósito, y para que las Muestras puedan ser transferidas al IMID-Biobank del Biobanco HUVH bajo el régimen de biobanco, de acuerdo al RD 1716/2011, y puedan ser utilizadas para el Proyecto. El consentimiento de los titulares del Material y los Datos permite que sean cedidos a terceros que realicen actividades de investigación por cuenta o en colaboración con el VHIR y/o, en el caso de Muestras y Datos almacenados en el IMID-Biobank del Biobanco HUVH, que realicen actividades de investigación por cuenta o en colaboración con el Promotor, de conformidad con la Ley Aplicable.
- 5.1.4. Asegurarse de que todos los consentimientos de los pacientes titulares del Material y de los Datos estipulan que cualquier retirada del consentimiento por parte de un paciente o voluntario sano, se notificará al IICS-UNA y este lo comunicará al VHIR (a



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Ardoño
Reg. Prof. 5612 - Reumatología
Jefa
Servicio de Reumatología



Prof. Dra. Sonia Arza
DIRECTORA
Dirección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
IPS



IMIDomics™

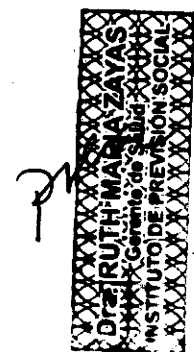


la siguiente dirección: imid-biobank@vhir.org) y no alterará, afectará o extinguirá ningún derecho sobre el uso de las Muestras y/o Datos o cualquier información derivada, obtenidos antes de la efectividad de la fecha de retirada del consentimiento.

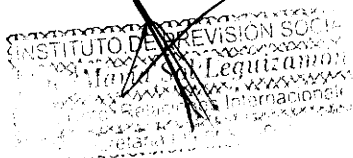
- 5.1.5. Ejecutará la realización del estudio, de acuerdo al Protocolo. Se estima la inclusión de aproximadamente 75 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sin nefritis lúpica activa, 25 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y nefritis lúpica activa y 13 voluntarios sanos.
- 5.1.6. Recogerá las muestras biológicas de los sujetos participantes, definidos en la documentación del Proyecto, conjuntamente con el consentimiento informado y las remitirá al Biobanco IMID-PY para su procesamiento y custodia temporal.
- 5.1.7. Recogerá los datos clínicos y epidemiológicos, realizará del proceso de pseudonimización de los datos personales de los participantes en la investigación, acorde lo que se indique en el cuaderno de recogida de datos habilitado al efecto y los remitirá al equipo de monitorización del VHIR.
- 5.1.8. Dará respuesta a las "queries" que el equipo de monitorización exponga para la correcta introducción de los datos en la base de datos correspondiente.
- 5.1.9. Informará semanalmente por escrito al VHIR y al Promotor respecto de la evolución del Proyecto.
- 5.1.1. Facilitará toda la información necesaria al VHIR para la correcta incorporación de las muestras al IMID-Biobank del Biobanco del HUVH y los Datos a las bases de datos del VHIR y del Promotor.
- 5.1.2. Desde el Servicio de Nefrología se recogerán las muestras para el estudio de anatomía patológica de las biopsias renales de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y nefritis lúpica activa que participen en el estudio, para su estudio diagnóstico en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas-UNA, y así su procesamiento para posterior envío al Biobanco IMID-PY del IICS-UNA, donde permanecerán en custodia temporal hasta el envío definitivo al IMID-Biobank del Biobanco HUVH donde permanecerán en régimen de biobanco.
- 5.1.3. La ejecución del protocolo por parte del equipo investigador del Hospital Central del IPS se hará siempre siguiendo la práctica clínica habitual del centro.

6. Aportaciones de las Partes

- 6.1. El Hospital IPS aportará el personal técnico, instalaciones y elementos para el desarrollo del Proyecto de los cuales sean responsables según lo establecido en el presente Acuerdo.



HOSPITAL CENTRAL IPS
Dr. Gabriela Anila
Reg. Prof. 434 - Reumatología
Instituto de Previsión Social



HOSPITAL CENTRAL IPS
Dr. Ana María Castro
Reg. Prof. 6612 - Reumatología

7 de 53



Prof. Dra. Sonia Arzgo
DIRECTORA
Dirección de Gestión Médica
Instituto de Previsión Social



IMIDomics™



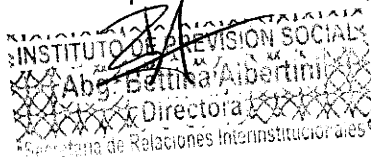
- 6.2. En concreto, el VHIR, en nombre del Promotor, proporcionará a través del Biobanco IMID-PY, los insumos necesarios la realización del Proyecto, descritos en el Anexo 4.
- 6.3. IMIDomics proporcionará a la Investigadora Principal del IPS un ordenador portátil Lenovo IdeaPad 1 Gen 7 - 15.6" FullHD, para la ejecución del proyecto, y posteriormente será donado al Hospital Central del IPS.
- 6.4. IMIDomics también ha contratado un seguro de responsabilidad civil vinculado al proyecto de investigación para todos los centros participantes, con la compañía MAPFRE PARAGUAY con Nº de póliza 5011100009542/.

7. Publicación

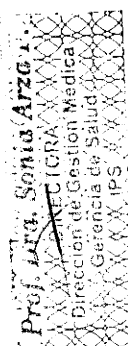
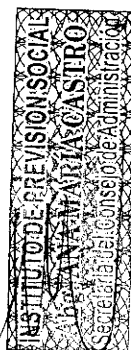
- 7.1. Conforme a lo establecido en el apartado 3 del artículo 27 capítulo V de la ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, las Partes acuerdan que el VHIR y/o el Promotor podrán publicar o divulgar trabajos científicos en revistas o congresos en las actividades realizadas, especificando el nombre del autor principal, los co-autores y colaboradores según la contribución intelectual hecha al Proyecto (de acuerdo con la práctica académica habitual). El Hospital Central del IPS y las Investigadoras podrán publicar o divulgar trabajos científicos en revistas o congresos siempre que cuente con la autorización expresa y por escrito del VHIR y del Promotor. En toda publicación u otra forma de difusión se debe hacer referencia a la financiación.
- 7.2. El Hospital Central del IPS y/o la Investigadora deberá remitir al VHIR/Promotor, al menos con treinta (30) días de antelación, una copia de la propuesta de publicación.
- 7.3. El VHIR/Promotor deberá informar por escrito, en el plazo de treinta (30) días con anterioridad a la divulgación, si considera que la protección de los Resultados puede ser amenazada y/o su interés comercial puede verse afectado por la propuesta de divulgación.
- 7.4. El VHIR/Promotor deberán responder por escrito autorizando la divulgación o denegándola solo por causa justa.
- 7.5. Adicionalmente, el VHIR/Promotor podrá solicitar al Hospital IPS y a la Investigadora que eviten el uso Información Confidencial y/o retrasen la publicación o divulgación para permitir una adecuada protección de los Resultados. Ese retraso deberá ser debidamente notificado por escrito y no podrá exceder de noventa (90) días adicionales.
- 7.6. El VHIR/Promotor deberá solicitar autorizaciones expresas al Hospital Central del IPS y a la Investigadora para poder utilizar sus nombres en publicaciones científicas o en cualquier otro medio de difusión con finalidades comerciales o de divulgación.
- 7.7. En el mismo sentido, para las publicaciones donde haya una contribución del Hospital Central del IPS, el VHIR/Promotor deberá contar con la conformidad de la Investigadora Principal del Hospital Central del IPS para dicha publicación, que deberá llevarse a cabo en el tiempo que sea necesario para poder cumplir las fechas límite de entrega de manuscrito para su



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Zavala
Reg. Prof. 7436
Medicina de Consultorio
Centro de Reumatología



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Abg. Bettina Albertini
Reg. Prof. 5817 - Fisiología





IMIDomics™



publicación. La no respuesta en el plazo establecido se entenderá como una aprobación expresa al manuscrito.

- 7.8. En las publicaciones donde la contribución del Hospital Central del IPS sea relevante, deberá hacerse mención a esta contribución en el apartado de “agradecimientos” o en el apartado de “material y métodos”.

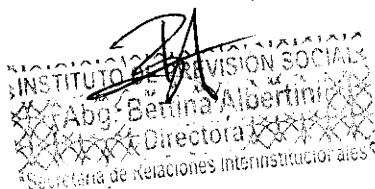
8. Confidencialidad

- 8.1. A efectos de este Acuerdo, “*Información Confidencial*” significa (a) cualquier información que sea revelada entre las Partes ya sea de forma oral, electrónica, visual, o en un documento u otra forma tangible y cuya naturaleza sea confidencial o identificada como confidencial por la Partes, en relación con sus respectivos negocios o actividades; (b) información experimental, *know-how*, Datos, Material, informes y cualquier otra información obtenida, producida o desarrollada por las Partes en relación con el Propósito; y (c) sus Resultados.
- 8.2. Las Partes se abstendrán de usar Información Confidencial y revelarla sin causa justificada o sin consentimiento por escrito de la otra Parte.
- 8.3. Cada Parte se obliga a no revelar a ningún tercero ninguna Información Confidencial ni usar para ningún otro propósito, excepto según lo permitido expresamente por este Acuerdo, cualquier Información Confidencial de otra Parte.
- 8.4. La obligación de confidencialidad no se aplicará en los siguientes casos:

- 8.4.1. la Información Confidencial es, o pasa a ser, sin la intervención de las Partes, de dominio público; o
- 8.4.2. el receptor de la Información Confidencial tiene evidencia, y así la prueba, de que la conoce antes de su transmisión; o
- 8.4.3. la Información Confidencial sea legítimamente recibida de un tercero que al revelarla no ha violado la obligación de confidencialidad; o
- 8.4.4. la Información Confidencial ha sido desarrollada de manera independiente por la Parte receptora y tiene evidencia de que ha sido desarrollada por personal sin acceso a la Información Confidencial; o
- 8.4.5. la Información Confidencial sea divulgada con la autorización previa de la Parte transmisora; o
- 8.4.6. la Información Confidencial debe ser divulgada por ley o bajo requerimiento de cualquier autoridad judicial o administrativa legalmente facultada para exigir su divulgación. En tal caso, la Parte receptora deberá notificar inmediatamente a la



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Ariza
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio
Centro de Reumatología



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. *[Firma]*
Reg. Prof. 6612 - Reumatología
Jefa
Servicio de Reumatología



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. *[Firma]*
Reg. Prof. 6612 - Reumatología
Jefa
Servicio de Reumatología

9 de 53



IMIDomics™



Parte transmisora del requisito antes de cualquier divulgación para permitir que la Parte transmisora se ponga o limite dicha divulgación.

- 8.5. La Parte receptora se obliga, además, a destruir o devolver a requerimiento de la Parte emisora la Información Confidencial entregada por ésta. Dicha devolución no eximirá a la Parte receptora de ninguna otra obligación del presente Acuerdo y toda la Información Confidencial que se hubiere proporcionado seguirá estando sujeta a sus términos. A efectos aclaratorios, la presente cláusula 8.58.5 no es aplicable a las Muestras y Datos que estarán sujetos a lo establecido en el presente Acuerdo.
- 8.6. Las obligaciones de confidencialidad asumidas de acuerdo con este Acuerdo permanecerán en vigor no sólo mientras esté en vigor el Acuerdo, sino mientras la Información Confidencial sea secreta y confidencial por un período ilimitado.

9. Transferencia de Datos

- 9.1. El VHIR asumirá la responsabilidad sobre los Datos del Proyecto objeto de la transferencia y el Hospital Central del IPS no tendrá ninguna responsabilidad derivada del uso o tratamiento de los Datos del Proyecto por parte del VHIR y/o el Promotor, a quien se transferirán todas las obligaciones y responsabilidades descritas en el presente Acuerdo, una vez transferidos los Datos.
- 9.2. El VHIR declara y garantiza que utilizará los Datos para el Propósito.
- 9.3. El VHIR podrá dar acceso a los Datos a aquellos de sus representantes y a cualquier otro tercero, entre otros, el Promotor, que participe en el Propósito y que requieran acceso para el desarrollo de sus responsabilidades en virtud del mismo.
- 9.4. El VHIR conservará los Datos en un sistema de red seguro conforme al estándar que razonablemente cabría esperar para el tratamiento de datos valiosos y especialmente sensibles.
- 9.5. Una vez efectuada la transferencia de los Datos, todo riesgo relacionado con los Datos se transferirá al VHIR, que será responsable de su uso, tratamiento y, en su caso, destrucción, así como de la implementación de medidas de seguridad para la protección de los Datos en sus instalaciones.

10. Protección de datos personales

- 10.1. Las Partes se comprometen a cumplir con la normativa aplicable en vigor en materia de protección de datos; en particular, el Reglamento Europeo 2016/679 relativo a la protección de datos de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de los datos personales y la libre circulación de estos datos (en adelante, el "GDPR"), así como cualquier otra normativa de protección de datos que resulte de aplicación, como la Ley 6534/2020 de Protección de

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Ayala
Reg. Prof. 404 - Reumatología
Médico de Consulta
Unidad de Reumatología

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Lic. María Sol Leguizamón
Unidad Dpto. Relaciones Internacionales
Secretaría de Relaciones Internacionales

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Abg. Bettina Albertini
Directora de Relaciones Internacionales
Secretaría de Relaciones Internacionales

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Ayala
Reg. Prof. 404 - Reumatología
Jefa
Servicio de Reumatología

10 de 53

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Lic. María Sol Leguizamón
Secretaría de Relaciones Internacionales

Prof. Dra. Sonia Arzo
Reg. Prof. 404 - Reumatología
Directora de Gestión Médica
Gerencia de Salud
IPS



IMIDomics™

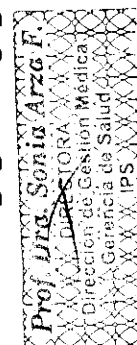
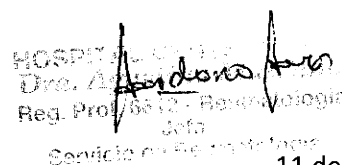
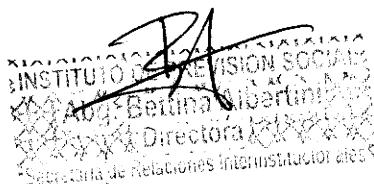
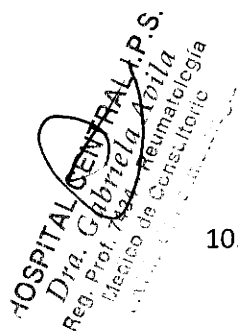
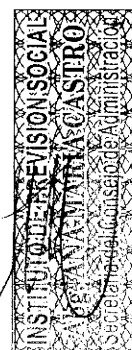


Vall d'Hebron[®]
Recerca



Datos Personales Crediticios y la Ley 32 83/2007 de Protección de Información No Divulgada y Datos de Prueba para Registros Farmacéuticos, de vigencia en la República de Paraguay.

- 10.2. Cada una de las Partes se considerará responsable independiente de los datos personales que procesan, debiendo cumplir con todas y cada una de las obligaciones recogidas en la normativa vigente, en el ámbito de sus respectivos tratamientos.
- 10.3. El Hospital IPS garantiza que el Material transferido consiste en Datos y Muestras es previamente codificado con las pautas proporcionadas por el equipo de monitorización del VHIR, de manera que no podrán relacionarse con ningún sujeto identificable, sin contar con información adicional que sólo el Biobanco del IMID-PY del IICS-UNA dispondrá.
- 10.4. Para el Propósito, el Promotor ha contratado los servicios del VHIR para realizar una nueva codificación de los datos clínicos incluidos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CDR), para que se garantice que el Promotor tampoco acceda al código de donación de los sujetos fuente.
- 10.5. El VHIR y el Promotor garantizan que cumplen con los requisitos exigidos por el RGPD relativos al uso de datos personales seudonimizados con fines de investigación.
- 10.6. En particular, el Hospital Central del IPS garantiza:
- 10.6.1. que será responsable de la realización del proceso de seudonimización de los datos personales de los participantes en la investigación acorde a lo que se indique en el Protocolo;
- 10.6.2. que el Material será recogido y codificado cumpliendo con las disposiciones contenidas en el consentimiento informado proporcionado por su titular, de conformidad con la normativa aplicable en materia de protección de datos, incluyendo, el RGPD;
- 10.6.3. que el consentimiento informado de los titulares del Material permite el uso del Material codificado por parte del VHIR y sus empleados y/o colaboradores, entre otros, el Promotor, para las finalidades del Propósito y su transferencia a terceros (entre otros, el Promotor) que soliciten el uso del Material para investigación biomédica, siempre que sea aprobado por los Comités externos del Biobanco HUVH.
- 10.6.4. Dichos consentimientos informados quedarán custodiados en el Biobanco IMID-PY del IICS-UNA de Paraguay, así como una copia digital en el IMID-Biobank del Biobanco HUVH, lugar donde se custodiarán las Muestras de forma permanente en régimen de biobanco, para poder garantizar sus derechos reconocidos por el RGPD tal y como se establece en la hoja de información del titular del Material y Datos.
- 10.7. Ni el VHIR ni el Hospital IPS facilitarán en ningún caso información al Promotor que le permita acceder y conocer directamente los datos identificativos de los participantes en la investigación.





IMIDomics™



- 10.8. Queda prohibido cualquier tratamiento de los datos personales durante el desarrollo del Propósito, sin la legitimación pertinente.
- 10.9. Asimismo, las Partes se comprometen y responsabilizan a hacer cumplir dicha normativa y su deber de confidencialidad a sus trabajadores y a aquellos terceros que subcontraten y participen de forma alguna en el tratamiento de datos llevado a cabo durante el desarrollo del Propósito.
- 10.10. Cada Parte implementará las Medidas Técnicas y Organizativas apropiadas en relación con su propio procesamiento de datos personales para garantizar un nivel de seguridad adecuado al riesgo teniendo en cuenta el estado de la técnica, los costes de aplicación y la naturaleza, el alcance, el contexto y los fines del tratamiento, así como riesgos de probabilidad y gravedad variables para los derechos y libertades de las personas físicas.
- 10.11. Sin perjuicio de lo anterior, las Partes se comprometen a colaborar e informar a la otra, en caso de cualquier brecha o violación de la seguridad o solicitud de derechos por parte de cualquier interesado, si ello pudiera afectar a la otra Parte.
- 10.12. Solicitud de los interesados:

10.12.1. Las Partes se comprometen a colaborar e informar a la otra en el plazo de setenta y dos (72) horas siguientes a su recepción, en caso de que haya una solicitud de derechos por parte de algún interesado, que pudiese afectar a la otra Parte.

10.12.2. Los sujetos pueden contactar a cada responsable de tratamiento a través de las siguientes personas de contacto:

- (a) Delegado de Protección de datos del Hospital IPS: ipsparaguay@gmail.com
- (b) Delegado de Protección de datos del VHIR: dpd@ticsalutsocial.cat
- (c) Delegado de Protección de Datos del Promotor: privacy@imidomics.com

10.12.3. Las Partes cooperarán y se prestarán asistencia razonable para facilitar la tramitación de dichas solicitudes.

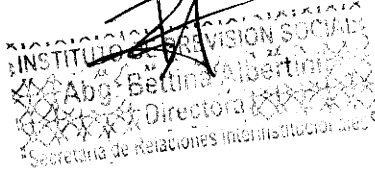
10.12.4. Además, de conformidad con el artículo 19 del RGPD, el responsable del tratamiento que comparta datos con el otro deberá comunicar cualquier rectificación o supresión de datos personales o limitación del tratamiento al otro responsable del tratamiento al que se hayan comunicado los datos personales, a menos que esto resulte imposible o implique un esfuerzo desproporcionado.

10.13. Brechas o violación de seguridad de datos personales:

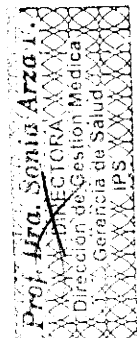
10.13.1. En el caso de brechas o violación de seguridad de datos personales, cada Parte será responsable de notificar el incumplimiento a la autoridad de control competente y, en su caso, de comunicar el incumplimiento a los sujetos afectados.



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Arza
Reg. Prof. 1434 - Gerencia de Salud
Servicio de Neumología



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Arza
Reg. Prof. 1434 - Gerencia de Salud
Servicio de Neumología





IMIDomics™



10.13.2. Las Partes colaborarán y se notificarán en el plazo máximo de cuarenta y ocho (48) horas cualquier brecha o violación de seguridad, si ello pudiese afectar a la otra Parte.

10.13.3. Cada Parte apoyará a la otra Parte proporcionando asistencia razonable según sea necesario para facilitar el manejo de cualquier brecha o violación de seguridad de datos personales y ayudar a la otra Parte con su obligación de notificar y comunicar la brecha o violación de seguridad de datos.

10.14. Tratamiento de datos de los firmantes/intervinientes:

10.14.1. En relación con el deber de información de los artículos 13 y 14 del RGPD, las Partes se informan mutuamente del tratamiento de datos de carácter personal de los firmantes y/o de los datos personales contenidos en el presente Acuerdo o en los documentos previos preparatorios del mismo, con la finalidad de permitir el desarrollo y cumplimiento de las obligaciones contenidas en el presente y a efectos de las recíprocas relaciones entre las Partes, siendo la base del tratamiento el cumplimiento de una relación contractual y, conservándose los datos durante todo el tiempo en que esta subsista, pudiendo conservarlos incluso después, hasta que prescriban las eventuales responsabilidades derivadas de ella.

10.14.2. Las Partes se informan asimismo de lo siguiente:

(a) Los respectivos responsables del tratamiento de datos de carácter personal son cada una de las entidades intervinientes.

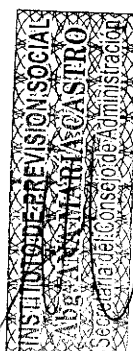
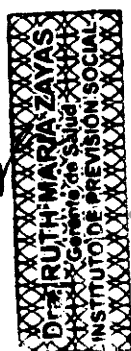
(b) El delegado de protección de datos de cada una de las Partes es:

- (i) Delegado de Protección de datos del Hospital IPS: ipsparaguay@gmail.com
- (ii) Delegado de Protección de datos del VHIR: dpd@ticsalutsocial.cat
- (iii) Delegado de Protección de Datos del Promotor: privacy@imidomics.com

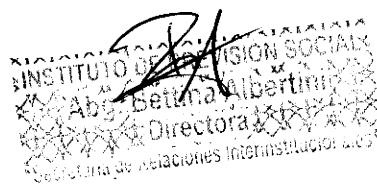
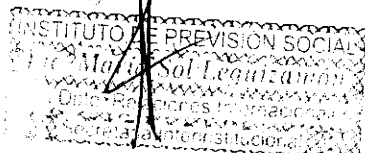
(c) No se prevé la cesión de datos personales de los intervinientes por ninguna de las Partes, salvo a Administraciones Públicas para cumplir obligaciones legales y fiscales de la entidad.

(d) No se prevé la transferencia internacional de datos personales de los firmantes salvo que la otra Parte sea de un país de fuera del Espacio Económico Europeo (EEE), o en caso de que el presente se firme vía plataforma de firma digital reconocida ubicada fuera del EEE (ej. DocuSign). Dicha transferencia se realizará previo cumplimiento de todos los requisitos establecidos por la normativa de protección de datos, aplicando las garantías y salvaguardas necesarias para preservar su privacidad.

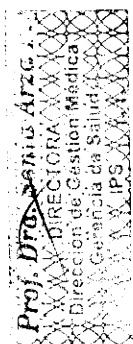
(e) Tienen derecho de acceso, rectificación, supresión, limitación, oposición y portabilidad mediante comunicación al Delegado de Protección de Datos de cualquiera de ambas Partes, en la dirección de correo electrónico indicada. No



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dr. Gabriel Amila
Reg. Prof. 145 - Reumatología
Servicio de Consultorio
Calle 45 Reumatología



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dr. A. ...
Reg. Prof. 56.2 - Reumatología
Servicio de Reumatología





IMIDomics™



se prevé el tratamiento automatizado de estos, incluida la elaboración de perfiles. Si consideran que el tratamiento de sus datos personales vulnera la normativa también pueden presentar una reclamación ante la autoridad de control competente.

11. Propiedad intelectual e Industrial

11.1. Ninguna disposición de este Acuerdo deberá interpretarse como una cesión o transferencia de ningún Derecho de Propiedad Intelectual (PI) perteneciente a las Partes que no sea transferido expresamente en este Acuerdo. En consecuencia, las Partes se comprometen a respetar sus respectivos derechos de propiedad sobre esos Derechos de PI en todo momento.

11.2. A efectos de este Acuerdo, "*Derechos de PI*" significa todos los derechos de propiedad intelectual y/o industrial en todo el territorio mundial, incluyendo sin limitación cualquier patente, solicitud de patente y sus divisiones y ampliaciones, modelo de utilidad, modelos y dibujos industriales, marcas, secretos comerciales, derechos de autor y otros derechos de propiedad intelectual, incluyendo derechos sobre programas informáticos, derechos sobre bases de datos y cualquier otro derecho de carácter tangible o intangible relacionado con los Resultados en todo el territorio mundial.

11.3. Todos los resultados, patentables o no, tales como datos o información experimental, creaciones, descubrimientos, know-how, formulas, software, información, invenciones y cualquier Derecho de PI derivados de los mismos, obtenidas o desarrolladas por las Partes en el marco del Propósito (los "**Resultados**"), serán titularidad exclusiva del Promotor.

11.4. Las Partes acuerdan cooperar en todo lo necesario para facilitar dicha protección, mantenimiento y defensa de los Derechos de PI relativos a los Resultados.

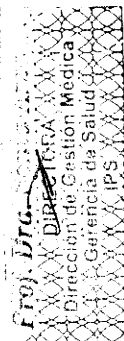
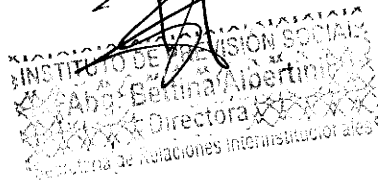
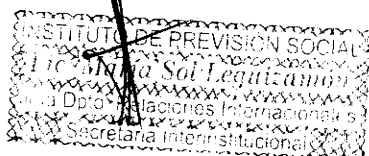
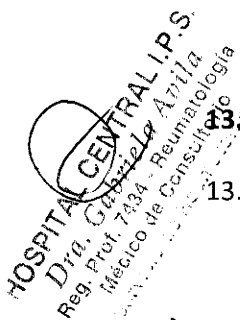
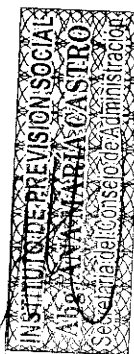
12. Responsabilidad de las Partes

12.1. Cada Parte será responsable independiente del cumplimiento de las obligaciones establecidas en este acuerdo conforme a la ética y legislación vigente.

12.2. La responsabilidad de cualquiera de las Partes por cualquier incumplimiento de este Acuerdo, o que surja de cualquier otra forma del objeto de este Acuerdo, no se extenderá a la pérdida de negocios o ganancias, ni a ningún daño indirecto.

13. Validez y terminación

13.1. Este Acuerdo entrará en vigor inmediatamente después de su última firma y tendrá duración hasta la completa finalización del proyecto, y podrá ser renovado de común acuerdo y por escrito por las Partes.





IMIDomics™



13.2. El Proyecto no podrá iniciarse sin la aprobación del comité de ética del IPS ni la debida comunicación a la Dirección General de Planificación y Evaluación del Ministerio de Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay.

13.3. Todos los derechos, obligaciones y funciones que las Partes acuerdan en este documento estarán vigentes durante el plazo a que se refiere la cláusula 13.1, independientemente de la existencia de cualquier otro proyecto, salvo resolución anticipada del Acuerdo.

13.4. Este Acuerdo puede resolverse anticipadamente:

13.4.1. Por mutuo acuerdo entre las Partes.

13.4.2. Por decisión unilateral de cualquiera de las Partes, que deberá ser comunicada a la otra Parte con una anticipación no menor de sesenta (60) días antes de la fecha prevista de terminación.

13.4.3. Por cualquier otra causa legalmente prevista.

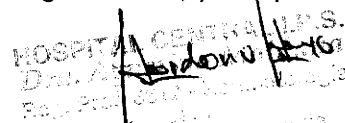
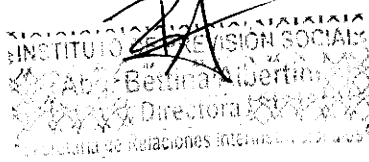
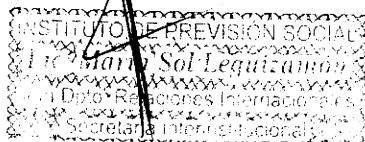
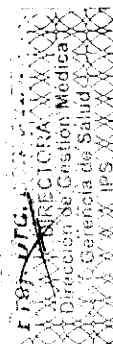
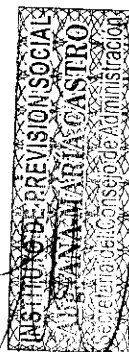
13.5. La resolución del Acuerdo, cualquiera que sea su causa, conllevará las siguientes consecuencias:

13.5.1. Cada Parte devolverá o destruirá, a discreción de cada Parte, la Información Confidencial, todas las copias, totales o parciales, en cualquier forma (incluidas las copias parciales o las modificaciones) que haya recibido de la otra Parte, según lo establecido en la cláusula 8. Esta cláusula 13.5.1 no será aplicable al Material (Muestras y los Datos) que se haya enviado al VHIR. Sin perjuicio de la terminación del Acuerdo por cualquier motivo, el Material, enviado al VHIR previo a la fecha efectiva de terminación, se mantendrán almacenadas bajo el régimen de biobanco en el IMID-Biobank del Biobanco HUVH y los Datos se mantendrán almacenados en sus bases de datos correspondientes. Los derechos del VHIR de almacenar, transferir y usar los Materiales continuarán sin interrupción, sujetos en todo momento a las obligaciones establecidas en este Acuerdo.

13.5.2. Respecto a las obligaciones, que por su naturaleza deban permanecer en vigor de manera indefinida, incluyendo de forma no exhaustiva las obligaciones de confidencialidad y protección de datos, que permanecerán en vigor indefinidamente excepto que medie acuerdo por escrito en contrario por las Partes.

Ley aplicable y resolución de conflictos

14.1. Las Partes acuerdan libre y voluntariamente resolver amistosamente cualquier divergencia o disputa que pueda surgir en relación con este Acuerdo. Cualquier controversia o diferencia que resulte de la interpretación o aplicación de este Acuerdo se resolverá mediante negociación directa por ambas Partes. Si una divergencia o disputa entre las Partes que surja de este Acuerdo no puede ser resuelta por ella a través de negociaciones, y siempre con el





IMIDomics™



principio de buena fe, en el plazo de treinta (30) días, dicha divergencia o disputa será resuelta exclusivamente por los tribunales competentes en función de las leyes aplicables.

15. Disposiciones adicionales

- 15.1. Ninguna Parte cederá o transferirá de cualquier modo este Acuerdo sin el consentimiento previo por escrito de la otra Parte, dicho consentimiento no podrá ser retenido, denegado o retrasado injustificadamente.
- 15.2. Este Acuerdo puede ser modificado por mutuo acuerdo por escrito entre las Partes. Los aspectos o responsabilidades no contemplados en dicho instrumento podrán ser incorporados mediante ampliaciones o modificaciones y serán normalizados mediante adendas, las cuales pasarán a formar parte integral de este Acuerdo.
- 15.3. Este Acuerdo y sus *Anexos* que se incorporan y forman parte de este Acuerdo, y constituyen el acuerdo completo y único entre las Partes para el Proyecto.
- 15.4. Las Partes se comprometen a cumplir fielmente el presente Acuerdo y declaran que actuarán bajo el principio de buena fe contractual. Si alguna de las cláusulas o condiciones del presente contrato fuera declarada total o parcialmente nula, dicha nulidad afectará únicamente a dicha disposición o cláusula.

Y EN PRUEBA DE CONFORMIDAD Y ACEPTACIÓN de las condiciones anteriores, los representantes de las partes suscriben el presente Acuerdo, en tres (3) ejemplares de un mismo tenor y a un solo efecto.

FIRMAS:

Instituto de Prevención Social (IPS)

Dr. Jorge Magno Briítez Acosta

Presidente del Consejo de Administración

Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron

Institut De Recerca – VHIR

Dra. Begoña Benito Villabriga

Directora del VHIR

El Promotor: IMIDomics Inc.

Dra. Sara Marsal Barril

Chief Medical Office

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Anila
Reg. Prof. 7464 - Reumatología
Instituto de Prevención Social

DR. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Abg. ANA MARIA CASTRO
Secretaria del Consejo de Administración

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Marta Sol Leguizamón
Dra. Relaciones Internacionales
Secretaria Interinstitucional

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Abg. Bettina Albertini
Directora
Secretaria de Relaciones Interinstitucionales

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Anila
Reg. Prof. 7464 - Reumatología
Instituto de Prevención Social

Prof. Dra. Gabriela Anila
Dirección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
IPS



**Vall
d'Hebron**
Barcelona Hospital Group

Título	
Generación y caracterización multiómica de una cohorte longitudinal de Lupus Eritematoso Sistémico en población paraguaya.	
Código (si procede): PGY-SMILES	
Idioma del informe del proyecto:	
Español (traducción de la memoria original en inglés)	
Investigador principal	
Nombre completo: Sara Marsal Barril	
Categoría: Investigadora Principal y Directora Científica	
Departamento <u>Servicio de Reumatología</u>	Área: Hospital General (Hospital Vall d'Hebron)
Resumen estructurado del proyecto	
(Especifique: antecedentes, hipótesis, objetivo, métodos, relevancia)	
Máximo 1 página	

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica caracterizada por la sobreactivación del sistema inmunitario adaptativo que provoca daños en distintos tejidos y órganos vitales. Sin embargo, la enfermedad es clínicamente muy heterogénea, ya que la mayoría de los pacientes presentan una evolución leve, mientras que otros sufren brotes potencialmente mortales. Por lo tanto, se sugiere que el LES tiene una base molecular heterogénea subyacente.

El análisis multi-ómico de una gran cohorte longitudinal de pacientes paraguayos con LES con diferentes grados de severidad ayudará a identificar diferentes grupos de pacientes estratificado por sus perfiles moleculares y manifestaciones fenotípicas. La comparación contra una cohorte control de población española con pacientes con LES proporcionará información relevante sobre el impacto de los antecedentes genéticos, los factores ambientales y el manejo de la enfermedad en el inicio, la progresión y las características clínicas de la enfermedad en la población paraguaya.

•

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

17 de 53



IMIDomics™



Vall d'Hebron
Recerca



OBJETIVOS

Los principales objetivos de este estudio son identificar clases moleculares reproducibles dentro del LES (incluyendo biomarcadores para identificarlas) y determinar posibles dianas para el futuro desarrollo de fármacos.

MÉTODOS

Se reclutará una cohorte amplia y longitudinal de pacientes con LES y una cohorte transversal de voluntarios sanos entre la población paraguaya. Mediante la participación concertada de dos hospitales de referencia de la República del Paraguay, obtendremos pacientes bien definidos, datos clínicos asociados, así como muestras biológicas. Estas muestras serán procesadas y almacenadas temporalmente en el Biobanco PY IMID del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción (Asunción, Paraguay) y almacenadas permanentemente en el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona, España)). Se generará una cohorte longitudinal de pacientes españoles con LES en el Hospital Universitario Vall d'Hebron según el mismo diseño de reclutamiento y seguimiento de pacientes. Las muestras recogidas serán procesadas y almacenadas en el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron. Realizaremos una batería de tecnologías de alto rendimiento en el campo de la proteómica, metabolómica, genómica y transcriptómica con esta colección de muestras biológicas relevantes para la enfermedad. Con los datos generados realizaremos análisis para caracterizar los estratos moleculares de los pacientes paraguayos y los biomarcadores que los predicen de manera más robusta. Una vez lograda una estratificación reproducible, procederemos finalmente a identificar potenciales dianas farmacológicas basadas en las vías biológicas alteradas en cada clase.

RELEVANCIA

El LES es una enfermedad inmunomediada (IMID, siglas en inglés) relativamente frecuente que no tiene cura. Causa un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, que predominantemente son mujeres jóvenes, y aún no existen terapias que proporcionen una remisión sostenida en pacientes graves. Esto podría deberse a la gran heterogeneidad biológica subyacente a esta enfermedad. Este mayor estudio de cohortes de base poblacional pretende caracterizar en profundidad la biología del LES en la población paraguaya, donde la forma grave de la enfermedad está actualmente muy presente. La comparación entre la cohorte paraguaya y la española permitirá evaluar el impacto tanto de los antecedentes genéticos como de los factores ambientales y del manejo de la enfermedad en el inicio, la progresión y las características clínicas de la enfermedad en la población paraguaya. Este conocimiento ayudará a desarrollar terapias personalizadas eficaces en el futuro.

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Ayala
Reg. Prof. 7434 - Neumatóloga
Médico de Consultorio

Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dra. María José Leizaola
Coordinadora de Investigación
Secretaría de Investigación

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dra. Betina Albertini
Directora
Secretaría de Relaciones Interinstitucionales

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Noé
Reg. Prof. 7434 - Neumatóloga
Médico de Consultorio

Prof. Dra. Sonia Arzu
Directora de Gestión Médica
Gerencia de Salud
INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL



IMIDomics™



Vall d'Hebron[®]
Recerca



Antecedentes y estado actual del tema (Cite las referencias en la sección siguiente)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja con características clínicas variables, que van desde la artritis leve y la enfermedad cutánea, que es la forma más leve de la patología, hasta el fallo orgánico catastrófico y las complicaciones obstétricas [1-3]. Las manifestaciones del LES están asociadas a múltiples autoanticuerpos, la consiguiente formación y depósito de inmunocomplejos, la activación del complemento y otros procesos inmunitarios [3, 4]. Las mujeres jóvenes se ven afectadas de forma desproporcionada por el LES, con una mayor prevalencia e incidencia de esta enfermedad en determinadas poblaciones étnicas como la negra, la asiática y la hispana. El LES es una de las principales causas de muerte en mujeres jóvenes. La incidencia global del LES oscila entre 1,5 y 11 por 100.000 personas-año [1]. La Cohorte PGY- Lupus, creada en 2014, es la primera cohorte que muestra las características epidemiológicas de la población paraguaya. Si bien aún no existen valores oficiales de referencia para la incidencia de esta patología en el país, esta cohorte recolectada durante los años 2013 y 2014 con las muestras bajo custodia del Biobanco PY IMID brinda información confiable sobre la población objetivo [13]. El Ministerio de Salud de Paraguay no cuenta con un registro oficial de pacientes afectados por Lupus, sin embargo, la Asociación de Lupus de Paraguay cuenta con casi 800 pacientes registrados oficialmente, lo que permite conocer la situación epidemiológica actual de esta patología en el país. Se necesitan urgentemente estudios poblacionales en el mundo en desarrollo para comprender la carga global de la enfermedad, los resultados potencialmente prevenibles y en qué medida la falta de proveedores de atención sanitaria especializados, pruebas diagnósticas y terapéuticas afectan al diagnóstico y la atención del LES [1].

Es probable que múltiples mecanismos patogénicos puedan converger hacia los fenotipos clínicos que denominamos LES. De hecho, aunque muchos órganos y tejidos pueden verse afectados por el LES, el patrón de manifestaciones clínicas y fenómenos autoinmunes es heterogéneo entre los pacientes e incluso cambia con el tiempo en pacientes individuales [5]. El LES se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra una amplia gama de autoantígenos, incluidos los componentes nucleares, y la formación de complejos inmunes y su depósito en diversos órganos, lo que conduce a la activación del complemento, la inflamación y el daño orgánico. Se supone que los factores ambientales y hormonales influyen en el desarrollo del LES en individuos genéticamente susceptibles al inducir alteraciones en los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. La desregulación inmunitaria en pacientes con LES puede producirse a nivel de células T, células B, macrófagos y citocinas, con un papel relevante para los interferones de tipo I. La enfermedad suele afectar a la piel, las articulaciones, los riñones y la sangre, pero prácticamente puede afectar a cualquier sistema orgánico, lo que da lugar a una sorprendente heterogeneidad clínica [6]. De hecho, un estudio transversal realizado en la cohorte RELESSER en 2021 informó sobre la afectación de la vía gastrointestinal en estos pacientes y concluyó que tener daño en el tracto GI se asocia a un peor pronóstico. Los pacientes tratados con altas dosis de glucocorticoides tienen un mayor riesgo de desarrollar daño GI [14].

3

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Arzola
Reg. Médico de Consultorio
Unidad de Hematología

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dra. María Sol Leguizamón
Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría Interinstitucional

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Abg. Bettina Bertini
Directora
Secretaría de Relaciones Institucionales

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Zaida Arzola
Reg. Médico de Consultorio
Servicio de Hematología

Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Abg. ANA MARIA CASTRO
Coordinadora de Consultoría y Administración

Prof. Dra. Sonia Arza F.
DIRECTORA
Dirección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
I.P.S.



IMIDomics™



Síntomas clínicos y medidas de resultados

Los criterios de clasificación del LES más actualizados son los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 para el LES, que incluyen ANA positivos al menos una vez como criterio de entrada obligatorio; seguidos de criterios aditivos ponderados agrupados en 7 características clínicas (constitucionales, hematológicas, neuropsiquiátricas, mucocutáneas, serosas, musculoesqueléticas, renales) y 3 dominios inmunológicos (anticuerpos antífosfolípidos, proteínas del complemento, anticuerpos específicos del LES), y ponderados de 2 a 10. Se clasifica a los pacientes que acumulan ≥ 10 puntos [7].

Los criterios SLICC compartían con los criterios ACR de 1997 la utilidad como diagnóstico clínico. Se identificaron 17 criterios SLICC. Estos criterios utilizados para el diagnóstico del LES requieren: 1) Cumplimiento de al menos cuatro criterios, con al menos un criterio clínico Y un criterio inmunológico O 2) Nefritis lúpica como único criterio clínico en presencia de ANA o anticuerpos anti-dsDNA [8].

Existen diferentes mediciones de la actividad de la enfermedad del LES: BILAG y BILAG-2004; SLAM y SLAM-R; SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K y SRI-50; y CLASI. También existen dos índices de determinación del brote de LES: Índice BILAG-2004 e Índice SELENA-SLEDAI (SFI). Por último, hay dos índices compuestos de respuesta clínica al tratamiento: Índice de respuesta de SLE (SRI) y Evaluación compuesta del lupus basada en BILAG (BICLA) [9].

Gestión terapéutica

La supervivencia a 5 años de los pacientes con LES ha mejorado del 50% en la década de 1950 a >90% desde la década de 1990, pero en las últimas décadas se han producido mínimas mejoras adicionales y numerosos ensayos clínicos para el LES con fármacos biológicos dirigidos a una vía específica no lograron alcanzar sus objetivos primarios. Sólo se ha aprobado un nuevo fármaco, el belimumab, para el tratamiento del LES en más de 60 años [6, 10]. La hidroxiquina, los glucocorticoides y los agentes inmunomoduladores como la azatioprina, los inhibidores de la calcineurina, el micofenolato mofetilo y el metotrexato son actualmente los fármacos más utilizados. En la enfermedad extrarrenal persistentemente activa o con brotes, se recomienda el tratamiento adicional con belimumab, mientras que el rituximab o la ciclofosfamida pueden considerarse en la enfermedad grave, con peligro para los órganos o refractaria [7, 11]. [6]. Lamentablemente, el acceso que tiene la República del Paraguay a la administración de estos fármacos es aún muy limitado, especialmente el uso de rituximab y belimumab. Por esta razones y por la amplia heterogeneidad clínica y fisiopatológica de la enfermedad, el tratamiento de estos pacientes se convierte en un desafío.

Biomarcadores y medicina personalizada

En los dos últimos años, varias terapias nuevas dirigidas a diferentes vías moleculares han demostrado resultados alentadores en ensayos clínicos en el LES. Tras la aprobación del belimumab, se han desarrollado ensayos con monoclonales totalmente humanizados dirigidos a las células B, como el obinutuzumab, o la vía del interferón de tipo 1. El segundo grupo incluye

4
VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Azila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio
Médico de Diagnóstico

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Lic. Mariana Leguizamón
Cofundadora Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría Interinstitucional

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Ab. Betina Albertini
Directora Ejecutiva
Secretaría de Relaciones Interinstitucionales

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. A. A. A. A.
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio
Médico de Diagnóstico

Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Ruth María Castro
Secretaría del Consejo de Administración

Prof. Dra. Sonia Arza F.
DIRECTORA Médica
Dirección de Gestión de Salud
Garantía de Calidad
IPSS



IMIDomics™



fármacos como el anifrolumab, o BIIB059. El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad 1 del receptor de interferón alfa de tipo I (IFNAR1), y ha sido aprobado recientemente para el tratamiento del lupus activo no nefrítico por las agencias FDA y EMA. El BIIB059 es un mAb IgG1 humanizado que reconoce específicamente el antígeno 2 de las células dendríticas (DCs) (BDCA2), que se expresa de forma única en la superficie de las DCs plasmacitoides humanas (pDCs). La unión del BIIB059 al BDCA2 provoca su rápida internalización de la superficie celular de las pDC humanas y la subsiguiente inhibición de la producción de IFN-I (todos los subtipos), citocinas y quimiocinas por parte de las pDC [6].

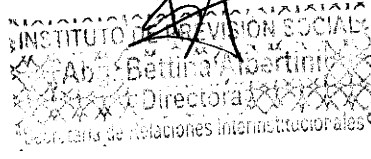
Otros posibles tratamientos nuevos, como el iguratimod y las células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical, se centran más en restaurar la tolerancia inmunológica, que suele estar alterada en los pacientes con lupus. Futuros estudios deberán dilucidar si su perfil de seguridad es también más favorable que el de los inmunosupresores [6].

En la actualidad, los criterios para el diagnóstico del lupus se basan principalmente en la presencia de manifestaciones clínicas, así como en los resultados de pruebas de laboratorio como los niveles de anticuerpos anti-dsDNA o el complemento. Sin embargo, los marcadores de laboratorio accesibles para el diagnóstico y el seguimiento del LES no son óptimos; la prueba de ANA tiene una sensibilidad global alta pero una especificidad baja; los anticuerpos anti-dsDNA y anti-Sm tienen una buena especificidad pero una sensibilidad baja como consecuencia de su presencia transitoria [12]. Dado que el LES es una enfermedad autoinmune compleja que afecta a múltiples sistemas orgánicos y presenta una disparidad de signos y síntomas clínicos, resulta difícil diagnosticar con precisión o evaluar el pronóstico del LES únicamente con los biomarcadores actuales [12]. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de biomarcadores más precisos y robustos para el LES con el fin de clasificar a los pacientes según su taxonomía molecular patológica para avanzar hacia un mejor diagnóstico y encontrar el tratamiento adecuado para el paciente adecuado. Entre otras áreas a mejorar, se encuentran los biomarcadores pronósticos de respuesta al tratamiento y la predicción de mal pronóstico y brotes de forma órgano-específica.

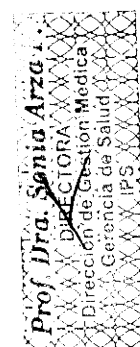


VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL GENERAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio



HOSPITAL GENERAL I.P.S.
Dra. Ruth María Zayas
Reg. Prof. 3342 - Reumatología
Servicio de Reumatología





IMIDomics™



Vall d'Hebron[®]
Recerca

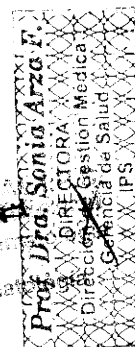
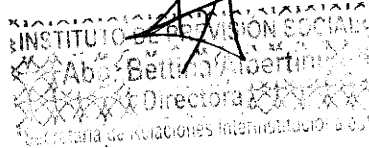
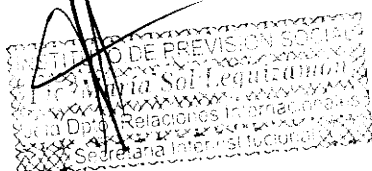


Bibliografía más relevante

1. Barber MRW, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Sep;17(9):515-532. DOI: 10.1038/s41584-021-00868-1
2. Bertsia GK, et al. Criterios diagnósticos para el lupus eritematoso sistémico: ¿ha llegado el momento? *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Nov;9(11):687-94. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.103
3. Rahman A, et al. Lupus eritematoso sistémico. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):929-39. DOI: 10.1056/NEJMra071297
4. Tsokos GC, et al. Lupus eritematoso sistémico. *N Engl J Med.* 2011 Dic 1;365(22):2110-21. DOI: 10.1056/NEJMra1100359
5. Fava A y Petri M. Lupus eritematoso sistémico: Diagnóstico y manejo clínico. *J Autoimmun.* 2019 Jan; 96: 1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001
6. Tsang-A-Sjoe MWP, et al. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dic 1;24(60(Suppl 6):vi21-vi28. DOI: 10.1093/rheumatology/keab498
7. Ariner M, et al. Criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 para el lupus eritematoso sistémico. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep; 71(9): 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
8. Petri M, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug; 64(8): 2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
9. Mikdashi J, et al. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17(1): 183. doi: 10.1186/s13075-015-0702-6
10. Furie R, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011 Dic;63(12):3918-30. DOI: 10.1002/art.30613
11. Rydén-Aulin M, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med.* 2016 Sep 8;3(1):e000163. DOI: 10.1136/lupus-2016-000163
12. Tan G, et al. Emerging Molecular Markers Towards Potential Diagnostic Panels for Lupus. *Front Immunol.* 2022 Jan 13;12:808839. DOI: 10.3389/fimmu.2021.808839
13. VAZQUEZ, Marcos Aurelio et al. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes de la cohorte Lupus Paraguay (2013-2014). *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [en línea]. 2019, vol.17, n.1 [citado 2023-04-18], pp.69-74. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282019000100069&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1812- 9528. [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017\(01\)69-074](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017(01)69-074).
14. Tejera Segura, B., et al. Relevancia de las manifestaciones gastrointestinales en una gran cohorte española de pacientes con lupus eritematoso sistémico: ¿qué sabemos? *Rheumatologia (Oxford, Inglaterra).* 60(11), 5329-5336. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab401>

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL GENERAL I.P.S.
Dra. Patricia Anzola
Reg. Médica - Consultorio
Cursos - 25 de Agosto de 2023





IMIDomics™

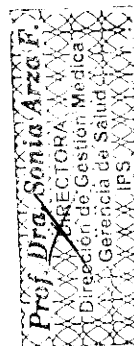


Vall d'Hebron³
Recerca



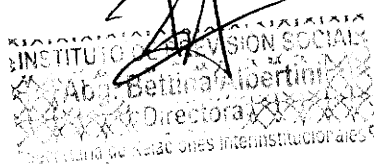
15. Fawzy, M. et al. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 25(13), 1456-1462. <https://doi.org/10.1177/0961203316642308>
16. Cortés Verdú R, et al. Prevalencia del lupus eritematoso sistémico en España: ¿mayor que la comunicada previamente en otros países? *Reumatología (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9): 2556-2562. DOI: 10.1093/rheumatology/kez668

Resolución C.A. - Página Web IPS



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dr. Cecilia Anila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio
2012-2016

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dr. Fernando Arzo F.
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Servicio de Reumatología

Hipótesis / justificación del estudio

El análisis multiómico de una cohorte seleccionada de pacientes paraguayos con LES ayudará a identificar la presencia de clases moleculares de pacientes. Estas clases estarán definidas por una biología homogénea que será más sensible a terapias dirigidas específicas. La comparación contra una cohorte control de población española con pacientes con LES proporcionará información relevante sobre el impacto de los antecedentes genéticos, los factores ambientales y el manejo de la enfermedad en el inicio, la progresión y las características clínicas de la enfermedad en la población paraguaya.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es la generación de cohortes de pacientes con LES para desarrollar estudios que permitan un análisis multimómico de estas enfermedades integrando datos clínicos y moleculares de diferentes orígenes para comprender mejor su patología y poder identificar posibles biomarcadores y dianas terapéuticas.

Este objetivo se subdivide en los siguientes objetivos específicos:

1. Consolidar y ampliar la red internacional de expertos en LES del IMID-Consortium, ya creada en el marco de los proyectos de investigación titulados *Desarrollo de un kit de diagnóstico para enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunitarios (IMID-Kit)* (ref. PR(AG)58/2007) y *Biobanco IMID, biomarcadores y nuevas terapias* (ref. PR(AG)259/2012).
2. Generación de cohortes de pacientes paraguayos con LES y de individuos sanos mediante la recolección de diferentes tipos de muestras biológicas de la población paraguaya a través del Biobanco PY IMID que serán almacenadas permanentemente en el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron.
3. Generación de cohorte española de pacientes con LES mediante la recogida de diferentes tipos de muestras biológicas de pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron a través del IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron.
4. Generación de las primeras bases de datos epidemiológicas y clínicas internacionales sobre el LES a través del Grupo de Investigación en Reumatología (GRR-VHIR), como en los proyectos de investigación antes mencionados (véase el objetivo 1).
5. Generación de datos moleculares de alta calidad mediante diferentes tecnologías multiómicas.
6. Aplicación de métodos analíticos avanzados para generar conocimientos sobre el LES

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

1

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Calle 14 No. 14-100, Bogotá, Colombia
Dr. Prof. 7434 - Reumatología
Reg. Médico de Consultorio
Clínica de Reumatología

ESTADO DE PREVISIÓN SOCIAL
Ministerio de Sal. Legalización
Dpto. Relaciones Internacionales
Secretaría Interinstitucional

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Ab. Estelina Albertini
Directora
Carrera de Relaciones Institucionales

POSTAL
D. 19. *Hardy 4/16*
Reg. Prof. 6512 - *Cardiología*
J. 19
Servicio de Reumatología

Prof. Dra. Sonia Arza
DIRECTORA
Dirección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
X X X IPS

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
VIA ALVARO PINO GASTRO
Secretaría del Consejo de Administración



IMIDomics™



Eritematoso Sistémico Paraguayo) permitirá la expansión internacional de la red española de expertos en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) del IMID-Consortio a través de la colaboración de dos servicios hospitalarios del Sistema Nacional de Salud de Paraguay.

Los siguientes servicios hospitalarios han sido invitados y han aceptado participar en el proyecto:

- Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción (Asunción, República de Paraguay)
- Servicio de Reumatología, Hospital Central del IPS (Asunción, República de Paraguay)

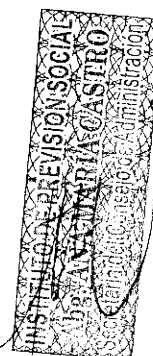
Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción

Este Departamento forma parte de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Asunción; funciona como unidad asistencial, docente y de investigación. Cuenta con un programa de residencia en Reumatología y un Máster en Enfermedades Autoinmunes realizado con la UB de Barcelona (2017-2019).

Este Departamento atiende mensualmente a más de 1000 pacientes con enfermedades reumáticas. Es un centro de referencia para enfermedades autoinmunes y uno de los principales centros de formación médica para este tipo de patologías en la República del Paraguay.

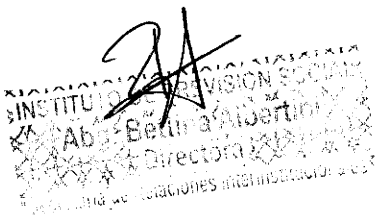
Además, este Departamento alberga el Grupo de Investigación en Enfermedades Autoinmunes (GIEA) liderado por la Dra. Isabel Acosta (PRONII nivel 2), que está formado por aproximadamente 15 investigadores asociados distribuidos en unidades de investigación (i.e. UNIDAD SISTÉMICA y UNIDAD DE ARTRITIS) que desarrollan diferentes líneas de investigación. Desde 2014, como parte de una RED internacional de investigación liderada por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), el Departamento ha desarrollado una línea de investigación sobre biomarcadores de susceptibilidad y gravedad en Lupus Eritematoso Sistémico.

El Departamento también dirige desde 2020 un proyecto multicéntrico centrado en biomarcadores de nefritis lúpica grave. Esta línea ha generado la cohorte Lupus Py formada por 200 pacientes con LES de los que se han almacenado muestras de suero y ADN en el Biobanco PY IMID. El Biobanco está ubicado en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción (Paraguay), que apoya al Departamento de Reumatología en la custodia de las muestras almacenadas.

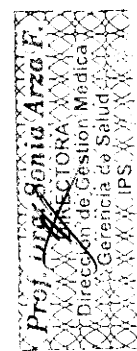


HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Anila
Reg. Prof. 1984 - Reumatología
Médico de Consultorio

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Ruth Maria Zayas
Reg. Prof. 6012 - Reumatología
Jefa de Servicio de Reumatología





IMIDomics™



Servicio de Reumatología, Hospital Central del Instituto de Previsión Social

El Instituto de Previsión Social es la entidad encargada de administrar la seguridad social en Paraguay. Su principal objetivo es brindar a los asegurados un conjunto de servicios que los protejan en caso de enfermedad. Su misión es garantizar presentaciones previsionales oportunas y eficientes con un servicio de calidad. El Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social es el mayor centro reumatológico del país. Cuenta con 18 reumatólogos altamente capacitados para la atención de patologías autoinmunes y asociadas al aparato locomotor. Todo el personal recibe formación regular y periódica para garantizar una atención excelente a los asegurados.

La atención al paciente va acompañada de actividades docentes y de investigación.

En relación con la investigación, el Servicio de Reumatología participa en registros regionales de seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes, formando parte actualmente del Registro BIOBADAGUAY (<https://biobadaguay.ser.es>) y del Registro Latinoamericano de Pacientes Reumáticos tratados con Inhibidores de Jak (PREJAK- <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04821206>). De forma asociada se realizan trabajos de investigación, con presentación de los mismos en congresos nacionales e internacionales, así como publicaciones científicas.

El Dr. Marsal ha seleccionado al Dr. Jaime Calvo como investigador coordinador de esta nueva etapa de la cohorte de LES por su experiencia en esta enfermedad. El Dr. Juan Cañete y la Dra. Fina Cortés han sido nombrados asesores científicos de este proyecto.

2. Generación de cohortes de pacientes paraguayos con LES e individuos sanos

El tamaño de la muestra definida para las cohortes paraguayas incluye 200 pacientes con LES (50 diagnosticados con nefritis lúpica de nueva aparición) y 25 voluntarios sanos.

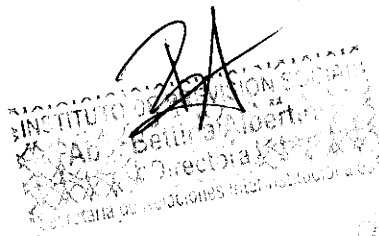
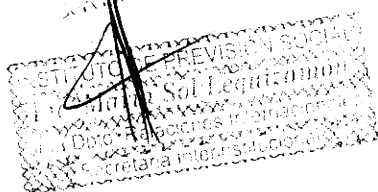
Se han definido los siguientes criterios de inclusión y exclusión de pacientes:

- Criterios de inclusión:
 - Edad > 18 años
 - Pacientes que cumplen los criterios ACR 1997⁽¹⁾ o ACR/EULAR 2019⁽²⁾
 - Consentimiento informado firmado
- Criterios de exclusión:
 - Embarazo o lactancia
 - Infección activa en el momento de la inclusión
 - Pacientes que cumplen criterios para otras IMID (el SSP y el SAF no son criterios

11

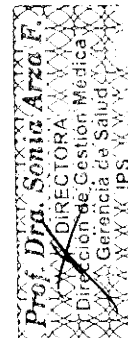
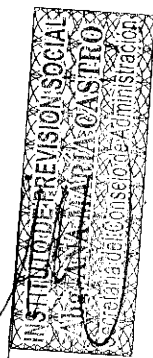
HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



Reg. Prof. 5512 - Reumatología
Servicio de Reumatología

27 de 53





IMIDomics™



de exclusión).

(1) Hochberg MC. Actualización de los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.

(2) Aringer M et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78:1151-59 y Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1400-12.

El diseño del seguimiento de los pacientes y el número de visitas se ha configurado en función de los objetivos del proyecto y de las necesidades no cubiertas de cada enfermedad, como se indica a continuación:

- Los pacientes participarán en el estudio durante un periodo máximo de 1 año.
- Se han definido dos grupos de pacientes según las siguientes características:

Grupo 1: Pacientes con LES con nefritis lúpica de nueva aparición. Cincuenta pacientes que inicien o no tratamiento biológico u otro tratamiento dirigido serán visitados al inicio, en la semana (S) 12, en la S24 y en la S52. Los datos clínicos y las muestras biológicas se obtendrán como se describe en la tabla siguiente:

GRUPO 1: Pacientes con LES con nefritis lúpica de nueva aparición con o sin tratamientos biológicos u otros tratamientos dirigidos.						
Muestras / Visitas	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita F	Visita la SRTB
	Línea de base	Semana 12	Semana 24	Semana 52	Flare ¹	SRTB ²
Sangre	X	X	X	X	X	
Orina	X	X	X	X	X	
Heces	X		X ³			
Biopsia renal ⁴	X					
Evaluación clínica	X	X	X	X	X	X

1: Visita opcional. Definición de flare: 1 BILAG A o 2 BILAG B y/o SLEDAI-2I²4

2: Retirada del tratamiento biológico o dirigido. En caso de que la visita SRTB coincida con una visita de seguimiento, se obtendrán las muestras biológicas previamente definidas para esa visita de seguimiento.

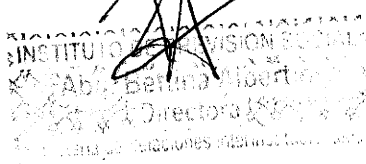
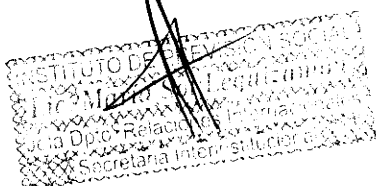
3: La muestra de heces se recogerá en la medida de lo posible.

4: La biopsia renal se obtendrá según la práctica clínica habitual en pacientes con nefritis lúpica. Se recogerá un máximo de dos cilindros adicionales con fines de investigación según criterio del médico tratante.

Nota: En caso de realizar "Visita F" y/o "Visita SRTB" estas visitas sustituirán a las visitas de seguimiento más próximas.

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 12345 - Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología

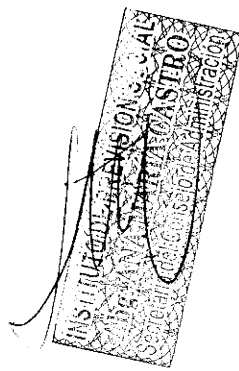
VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



Prof. Dra. Sonia Arzo
Reg. Prof. 12345 - Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología



Hospital Central I.P.S.
Reg. Prof. 12345 - Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología





IMIDomics™



Grupo 2: Pacientes con LES sin nefritis lúpica de nueva aparición. Ciento cincuenta pacientes con o sin tratamiento biológico u otro tratamiento dirigido serán visitados al inicio, a los 12 meses, a los 24 meses y a los 52 meses. Los datos clínicos y las muestras biológicas se obtendrán como se describe en la tabla siguiente:

GRUPO 2: Pacientes con LES sin nefritis lúpica de nueva aparición con o sin tratamientos biológicos u otros tratamientos dirigidos							
Muestras / Visitas	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita F	Visita KB	Visita la SRTB
	Línea de base	Semana 12	Semana 24	Semana 52	Flare ¹	Biopsia renal ²	SRTB ³
Sangre	X	X	X	X	X	X	
Orina	X	X	X	X	X	X	
Heces	X		X ⁴				
Biopsia renal ¹						X	
Evaluación clínica	X	X	X	X	X	X	X

1: Visita opcional. Definición de Flare: 1 BILAG A o 2 BILAG B y/o SLEDAI-2K⁴

2: Visita opcional (Puede realizarse en caso de que deba obtenerse una biopsia renal según la práctica clínica habitual para la nefritis lúpica). Se recogerán un máximo de dos cilindros adicionales con fines de investigación según criterio del médico tratante.

3: Retirada del tratamiento biológico o dirigido. En caso de que la visita SRTB coincida con una visita de seguimiento, se obtendrán las muestras biológicas previamente definidas para esa visita de seguimiento.

4: La muestra de heces se recogerá en la medida de lo posible.

Nota: En caso de realizar "Visita F", "Visita SRTB" y/o "Visita KB" estas visitas sustituirán a las visitas de seguimiento más próximas.

Se invitará a participar en el estudio como controles a 25 individuos sanos de edad similar procedentes del entorno biomédico y de los centros clínicos participantes. Se visitará una vez a los participantes sanos y se solicitarán las siguientes donaciones de muestras biológicas: muestra de sangre venosa (aproximadamente 35mL), muestra de orina (aproximadamente 10mL) y muestra de heces.

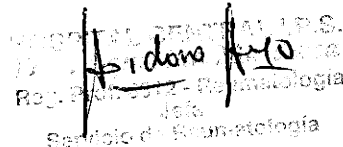
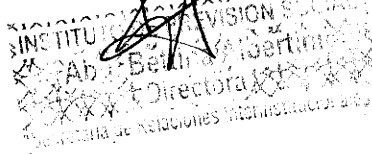
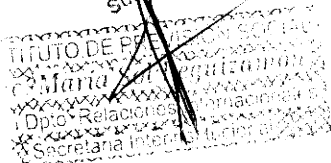
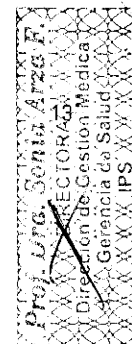
Se han definido los siguientes criterios de inclusión y exclusión de pacientes para los individuos sanos:

Criterios de inclusión:

- Personas sanas que no padecen ninguna enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada (IMID)
- 18 años $\geq$ Edad $\leq$ 55 años
- Mujeres mestizas
- Nacidos en la República del Paraguay (3 generaciones)
- Consentimiento informado firmado

Criterios de exclusión:

- Embarazo
- Personas con antecedentes de infecciones crónicas de todo tipo
- Fumadores actuales y ex fumadores de menos de 10 años





IMIDomics™



- Resultado de ANA notificado $\geq 1/80$

Materiales y logística

Este proyecto utilizará la infraestructura y experiencia del Biobanco PY IMID y del IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron para la logística relacionada con la recogida de muestras biológicas y datos asociados y el procesamiento y almacenamiento de los productos biológicos finales, de acuerdo con estándares de alta calidad y condiciones de bioseguridad apropiadas.

El **Biobanco PY IMID del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud** fue creado en 2014 y se encuentra ubicado en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción (IICS-UNA). Este biobanco se creó con el objetivo de conocer por primera vez el perfil genético de la población paraguaya afectada por una enfermedad autoinmune que está directamente implicada en la heterogeneidad clínica de estas enfermedades complejas. La fundación de este biobanco fue llevada a cabo por el departamento de Reumatología de la Facultad de Medicina de Paraguay en colaboración con el IICS-UNA. Los profesionales a cargo del Biobanco PY IMID son María Eugenia Acosta, Ivalena de Guillén, la Dra. Ana Ayala y la bioquímica Valery Joly. Actualmente, el Biobanco PY IMID cuenta con una seroteca y una genoteca que alberga muestras de pacientes con Lupus, Artritis Reumatoide, Esclerodermia y, desde 2019, muestras de pacientes incluidos con Psoriasis Cutánea. Además, cuenta con una cohorte de muestras de voluntarios sanos.

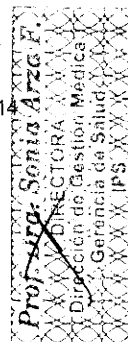
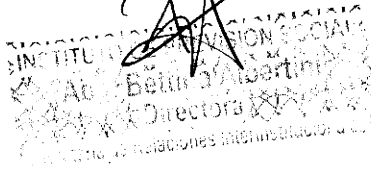
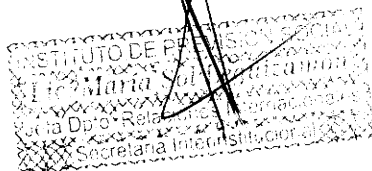
El **IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron**, perteneciente a la red nacional de biobancos con el código B.0000818, es un biobanco de referencia para enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) que almacena productos biológicos derivados del procesamiento de muestras de sangre y orina de más de 15.000 pacientes IMID con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), psoriasis (Ps), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y lupus eritematoso sistémico (LES), y 2.000 controles hipermorales para este grupo de enfermedades. La ampliación de la cohorte de LES tendrá un impacto positivo en la actividad del biobanco y, por tanto, en el estudio de las enfermedades IMID, ya que los productos biológicos estarán disponibles en régimen de biobanco para la comunidad científica.

El IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron facilitará a los servicios hospitalarios colaboradores los materiales necesarios para la inclusión de pacientes y donantes sanos, y la recogida de muestras y datos asociados que se describen a continuación:

- Guía del proyecto y protocolo clínico para el personal médico colaborador y del Biobanco PY IMID
- Hoja informativa para el paciente y documento de consentimiento informado
- Cuestionario epidemiológico
- Formulario para la recogida de datos clínicos
- Etiquetas con el código de donación para identificar las muestras y los documentos del

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Anila
Reg. Prof. Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



30 de 53
Servicio de Reumatología



IMIDomics™



proyecto relacionados con el paciente

El Biobanco PY IMID facilitará a los servicios hospitalarios participantes los siguientes materiales para la recogida de muestras:

- Tubos y material para la obtención de muestras
- Contenedores para el transporte de muestras biológicas (en caso necesario)

Inclusión de pacientes y recogida, procesamiento y almacenamiento de muestras biológicas

Una vez entregado el material en los servicios hospitalarios, los médicos investigadores participantes en el proyecto seleccionarán a los pacientes y donantes sanos según los criterios de inclusión y exclusión definidos y les invitarán a participar en el proyecto de investigación. El personal médico colaborador informará adecuadamente a los pacientes y donantes sanos sobre la finalidad del proyecto y los detalles del proceso de obtención de muestras y datos que figuran en la hoja de información al paciente del proyecto.

Si el paciente o donante sano acepta participar, se le invitará a firmar tres copias del **documento de Consentimiento Informado**. Una copia del documento se entregará al paciente o al donante sano, otra la conservará el médico investigador y otra se guardará en el Biobanco PY IMID.

Para proteger la identidad del donante, se le asignará un código de donación y la vinculación entre el código de donación y la identidad del donante sólo será conocida por el médico investigador y el personal autorizado del Biobanco PY IMID con el único fin de permitir la ejecución del proyecto y garantizar los derechos del donante de acuerdo con la legislación vigente en materia de investigación biomédica y protección de datos de carácter personal. Los documentos de consentimiento informado serán etiquetados con el código de donación facilitado por el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron.

El cuestionario epidemiológico y los tubos de recogida de muestras pertenecientes a una misma donación se identificarán con el mismo código de donación facilitado por el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron para garantizar la correcta trazabilidad durante todo el proceso. En este documento no se registrarán datos personales identificativos del individuo (nombre, apellidos, DNI o número de historia clínica).

Los datos epidemiológicos de cada donante se registrarán en formularios específicos del proyecto preparados a tal efecto y se enviarán al laboratorio del Biobanco del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Cada centro hospitalario obtendrá las siguientes muestras biológicas de los pacientes:

- Sangre periférica^a
- Orina^a
- Microbioma de las heces^a

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

659

660

661

662

663

664

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

700

701

702

703

704

705

706

707

708

709

710

711

712

713

714

715

716

717

718

719

720

721

722

723

724

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777

778

779

780

781

782

783

784

785

786

787

788

789

790

791

792

793

794

795

796

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

836

837

838

839

840

841

842

843

844

845

846

847

848

849

850

851

852

853

854

855

856

857

858

859

860

861

862

863

864

865

866

867

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000



- Biopsia renal ²⁵

Los individuos sanos que participan como grupo de control serán visitados una vez y se les pedirá que donen las siguientes muestras biológicas:

- Sangre periférica ^α
- Orina^α
- Microbioma de las heces^α

Q: Procedimientos clínicos rutinarios

 α : N procedimientos clínicos de rutina

5: Se recogerán un máximo de dos cilindros adicionales con fines de investigación según criterio del médico tratante

Se registrarán la fecha y la hora de recogida de las muestras. Las muestras se conservarán a la temperatura adecuada desde el momento de la extracción hasta el momento de su procesamiento en el biobanco.

Con el fin de garantizar la máxima calidad de las muestras biológicas almacenadas, y teniendo en cuenta tanto el tiempo óptimo de procesamiento de las muestras como la ubicación geográfica de los hospitales colaboradores en relación con el laboratorio de procesamiento, las muestras se enviarán al laboratorio del Biobanco PY IMID justo después de su recogida. Las muestras se recibirán en el laboratorio del Biobanco PY IMID y se procesarán en el menor intervalo de tiempo posible y de acuerdo con los más altos estándares de calidad.

Las muestras de la visita basal se entregarán al Biobanco PY IMID junto con una copia del documento de consentimiento informado firmado.

Se registrará la recepción de las muestras en el laboratorio del biobanco. Se verificará la fecha de obtención de la muestra, así como la correcta cumplimentación del documento de Consentimiento Informado (sólo para la visita basal).

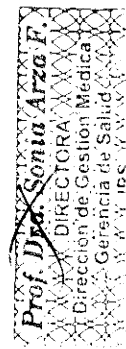
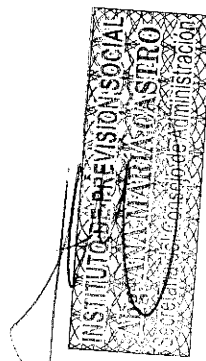
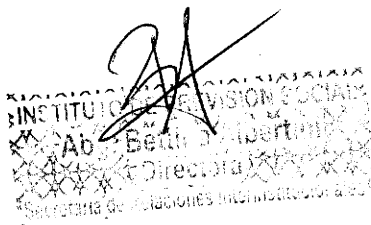
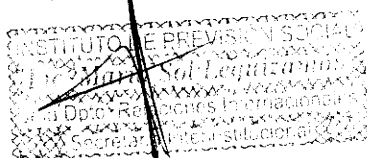
Las muestras serán recodificadas y procesadas según los protocolos normalizados de trabajo acordados con el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron. Los productos biológicos resultantes serán alicuotados y almacenados temporalmente, según su naturaleza, en congeladores ultrabajos a -80°C, tanques de nitrógeno líquido o armarios de bloques de parafina en las instalaciones del Biobanco PY IMID. Los productos biológicos resultantes (ADN, plasma, orina, tubos PAXgene y biopsias renales) serán enviados al IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron.

De acuerdo con el documento de consentimiento informado, los productos biológicos serán almacenados en régimen de biobanco en el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron, disponibles para su posterior utilización en proyectos de investigación biomédica en las condiciones establecidas por la normativa vigente sobre investigación biomédica y

16

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 7838 - Reumatología
Médico de Consultorio



Hospital General de México, S. de C. v. l. c.
 Depto. de Medicina Interna
 Reg. Prof. de Especialidad en Medicina Interna
 Servicio de Reumatología
 3



IMIDomics™



Vall d'Hebron
Recerca



biobancos. El IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron funcionará de acuerdo con la normativa vigente española y europea sobre investigación biomédica y biobancos.

Una copia de todos los documentos de consentimiento informado cumplimentados y firmados se almacenará en el Biobanco PY IMID bajo las medidas de seguridad oportunas hasta el agotamiento de todos los productos biológicos almacenados en el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Protección de datos

Con el fin de proteger la privacidad y los derechos y libertades de los interesados, los datos almacenados en las bases de datos del proyecto están seudonimizados. Por tanto, la identidad del sujeto queda limitada al Biobanco PY IMID y esta información no será objeto de cesión a terceros en ningún caso, salvo al IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron en el caso de que ambos biobancos lo consideren necesario para salvaguardar los derechos de los pacientes. En caso de producirse este supuesto, se notificará previamente a los Comités Éticos de ambas instituciones.

La base jurídica para el tratamiento de los datos es el consentimiento informado prestado por los interesados, que podrá ser retirado en cualquier momento. Los datos personales sólo se tratarán durante el tiempo necesario, útil y pertinente para los fines indicados en cada caso concreto, y aplicable en todos y cada uno de los formularios cuando el interesado dé su consentimiento. A continuación, los datos se suprimirán, salvo por interés legítimo o para el ejercicio o la defensa de posibles reclamaciones.

Los interesados podrán ejercer en cualquier momento sus derechos de acceso y rectificación, de limitación del tratamiento, de oposición y, en su caso, de portabilidad o supresión.

3. Generación de la cohorte española de pacientes con LES

El tamaño muestral definido para la cohorte española es de 50 pacientes con LES (13 diagnosticados de nefritis lúpica de nueva aparición).

Se han definido los siguientes criterios de inclusión y exclusión de pacientes:

Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años
- Pacientes que cumplen los criterios ACR 1997⁽¹⁾ o ACR/EULAR 2019⁽²⁾
- Consentimiento informado firmado

Criterios de exclusión:

- Embarazo o lactancia

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Carolina Ariza
Reg. Prof. 743 - Neumatóloga
Médico de Consultorio

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Ruth María Zayas
Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría de Relaciones Institucionales

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Ruth María Zayas
Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría de Relaciones Institucionales

Dra. Ruth María Zayas
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

Handwritten signature

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Ruth María Zayas
Reg. Prof. 743 - Neumatóloga
Servicio de Neumología
33 de 53

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Ruth María Zayas
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

Prof. Dra. Carolina Ariza
Directora
Dpto. Gestión Médica
Gerencia de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL



IMIDomics™



Vall d'Hebron
Recerca



- Infección activa en el momento de la inclusión
- Pacientes que cumplen criterios para otras IMID (el SSP y el SAF no son criterios de exclusión)

(1) Hochberg MC. Actualización de los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.

(2) Aringer M et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78:1151-59 y Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1400-12.

El diseño del seguimiento de los pacientes y el número de visitas se ha configurado en función de los objetivos del proyecto y de las necesidades de cada enfermedad, como se indica a continuación:

- Los pacientes participarán en el estudio durante un periodo máximo de 1 año.
- Se han definido dos grupos de pacientes según las siguientes características:

Grupo 1: Pacientes con LES con nefritis lúpica de nueva aparición. Trece pacientes serán visitados al inicio del estudio, en la semana (S) 12, en la S24 y en la S52. Los datos clínicos y las muestras biológicas se obtendrán como se describe en la tabla siguiente:

GRUPO 1: Pacientes con LES y nefritis lúpica de nueva aparición						
Muestras / Visitas	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita F	Visita la SRTB
	Línea de base	Semana 12	Semana 24	Semana 52	Flare ¹	SRTB ²
Sangre	X	X	X	X	X	
Orina	X	X	X	X	X	
Heces	X		X ³			
Biopsia renal ⁴	X					
Evaluación clínica	X	X	X	X	X	X

1. Visita opcional. Definición de Flare: 1 BILAG A o 2 BILAG B y/o SLEDAI-2K24

2. Retirada del tratamiento biológico o dirigido. En caso de que la visita SRTB coincida con una visita de seguimiento, se obtendrán las muestras biológicas previamente definidas para esa visita de seguimiento.

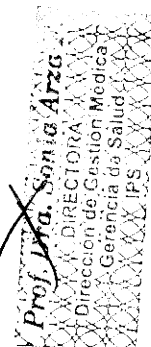
3. La muestra de heces se recogerá en la medida de lo posible.

4. La biopsia renal se obtendrá según la práctica clínica habitual en pacientes con nefritis lúpica. Se recogerá un máximo de dos cilindros adicionales con fines de investigación según criterio del médico tratante.

Nota: En caso de realizar "Visita F" y/o "Visita SRTB" estas visitas sustituirán a las visitas de seguimiento más próximas.

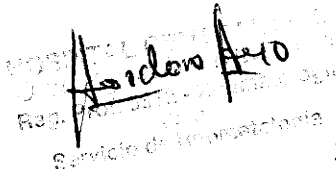
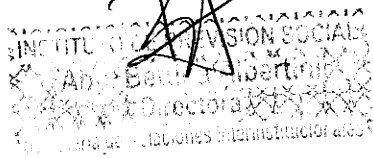
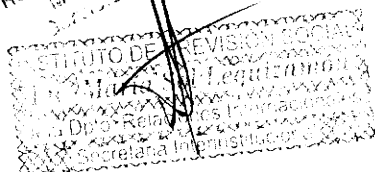


18



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Anzola
Reg. Prof. 1934 - Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)





IMIDomics™



Vall d'Hebron
Recerca



Barcelona Hospital Universitari

Grupo 2: Pacientes con LES sin nefritis lúpica de nueva aparición. Estos treinta y siete pacientes serán visitados al inicio del estudio, en S12, en S24 y en S52. Los datos clínicos y las muestras biológicas se obtendrán como se describe en la tabla siguiente:

GRUPO 2: Pacientes con LES sin nefritis lúpica de nueva aparición							
Muestras / Visitas	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita F	Visita KB	Visita la SRTB
	Línea de base	Semana 12	Semana 24	Semana 52	Flare ¹	Biopsia renal ²	SRTB ³
Sangre	X	X	X	X	X	X	
Orina	X	X	X	X	X	X	
Heces	X		X				
Biopsia renal						X	
Evaluación clínica	X	X	X	X	X	X	X

1: Visita opcional. Definición de Flare: 1 BILAG A o 2 BILAG B y/o SLEDAI-2K24

2: Visita opcional (Puede realizarse en caso de que deba obtenerse una biopsia renal según la práctica clínica habitual para la nefritis lúpica). Se recogerán un máximo de dos cilindros adicionales con fines de investigación según criterio del médico tratante.

3: Retirada del tratamiento biológico o dirigido. En caso de que la visita SRTB coincida con una visita de seguimiento, se obtendrán las muestras biológicas previamente definidas para esa visita de seguimiento.

4: La muestra de heces se recogerá en la medida de lo posible.

Nota: En caso de realizar "Visita F", "Visita SRTB" y/o "Visita KB" estas visitas sustituirán a las visitas de seguimiento más próximas.

No se generará cohorte de individuos sanos españoles ya que se solicitarán muestras biológicas de estos individuos al Biobanco IMID del Hospital Vall Hebron (ver apartado 5.1)

Materiales y logística

El IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron facilitará al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron el material necesario para la inclusión de los pacientes con LES y la recogida de muestras y datos asociados que se describen a continuación:

Guía del proyecto y protocolo clínico para el personal médico colaborador y del Biobanco

PY IMID.

Hoja informativa para el paciente y documento de consentimiento informado

- Cuestionario epidemiológico
- Formulario para la recogida de datos clínicos

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Anila
Reg. Prof. 7439 - Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Gabriela Anila
Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría Interinstitucional

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Gabriela Anila
Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría Interinstitucional

Dra. RUTH MARIA ZAY
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

Servicio de Reumatología

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Gabriela Anila
Dpto. Relaciones Institucionales
Secretaría Interinstitucional

Prof. Dra. Santa Arza
Dra. Victoria
Dirección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
IPS



IMIDomics™



- Etiquetas con el código de donación para identificar las muestras y los documentos del proyecto relacionados con el paciente
- Tubos y materiales para la obtención de muestras
- Contenedores para el transporte de muestras biológicas

Inclusión de pacientes y recogida, procesamiento y almacenamiento de muestras biológicas

Una vez entregado el material en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, los médicos investigadores participantes en el proyecto seleccionarán a los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión definidos y les invitarán a participar en el proyecto de investigación. El personal médico colaborador informará adecuadamente a los pacientes sobre la finalidad del proyecto y los detalles del proceso de obtención de muestras y datos que figuran en la hoja de información al paciente del proyecto.

Si el paciente acepta participar, se le invitará a firmar tres copias del documento de Consentimiento Informado. Una copia del documento se entregará al paciente o al donante sano, otra la conservará el médico investigador y otra se guardará en el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Para proteger la identidad del donante, se le asignará un código de donación y el vínculo entre el código de donación y la identidad del donante sólo será conocido por el médico investigador y el personal autorizado del IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron con el único fin de permitir la ejecución del proyecto y garantizar los derechos del donante de acuerdo con la legislación vigente en materia de investigación biomédica y protección de datos de carácter personal. Los documentos de consentimiento informado serán etiquetados con el código de donación facilitado por el IMID-Biobank.

El cuestionario epidemiológico y los tubos de recogida de muestras pertenecientes a una misma donación se identificarán con el mismo código de donación facilitado por el IMID-Biobank para garantizar la correcta trazabilidad durante todo el proceso. En este documento no se registrarán datos personales identificativos del individuo (nombre, apellidos, DNI o número de historia clínica).

Los datos epidemiológicos de cada donante se registrarán en formularios específicos del proyecto preparados a tal efecto y se enviarán a las instalaciones del Biobanco del IMID.

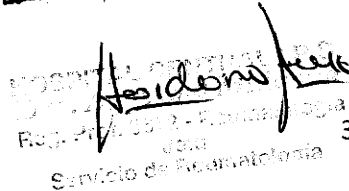
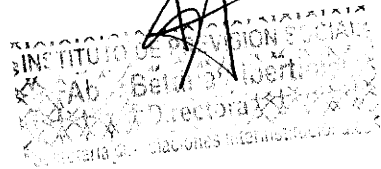
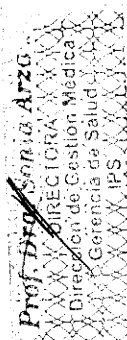
El Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall Hebron obtendrá las siguientes muestras biológicas de los pacientes:



20

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Anila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



36 de 53



IMIDomics™



Vall d'Hebron[®]
Recerca



- Sangre periférica^a
- Orina^a
- Microbioma de las heces^a
- Biopsia renal^{ab}

^a: Procedimientos clínicos rutinarios

^a: Procedimientos clínicos no rutinarios

^b: Se recogerán un máximo de dos cilindros adicionales con fines de investigación según criterio del médico tratante.

Se registrarán la fecha y la hora de recogida de las muestras. Las muestras se conservarán a la temperatura adecuada desde el momento de la extracción hasta el momento de su procesamiento en el IMID-Biobank.

Para garantizar la máxima calidad de las muestras biológicas almacenadas, las muestras se enviarán al IMID-Biobank justo después de su recogida. Las muestras se recibirán en el laboratorio del biobanco y se procesarán en el plazo más breve posible y de acuerdo con las normas de calidad más estrictas.

Las muestras de la visita basal se entregarán al Biobanco IMID junto con una copia del documento de consentimiento informado cumplimentado y firmado.

Se registrará la recepción de las muestras en el laboratorio del biobanco. Se verificará la fecha de obtención de la muestra, así como la correcta cumplimentación del documento de Consentimiento Informado (sólo para la visita basal). El documento de consentimiento informado será almacenado en el Biobanco IMID bajo las medidas de seguridad oportunas hasta el agotamiento de todos los productos biológicos almacenados relacionados.

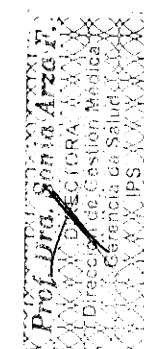
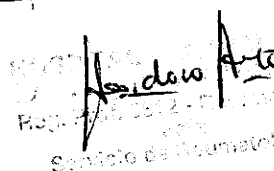
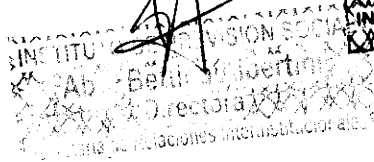
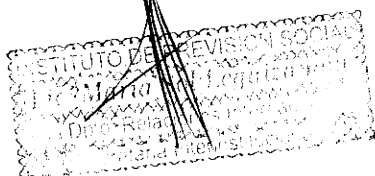
Las muestras serán recodificadas y procesadas según los protocolos normalizados de funcionamiento del IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron. Los productos biológicos resultantes serán alcuotados y almacenados, según su naturaleza, en congeladores a -80°C, tanques de nitrógeno líquido o armarios de bloques de parafina en las instalaciones del IMID-Biobanco.

De acuerdo con el documento de consentimiento informado, los productos biológicos serán almacenados en régimen de biobanco en el Biobanco IMID-Biobanco del Hospital Universitario Vall d'Hebron, disponibles para su posterior utilización en proyectos de investigación biomédica en las condiciones establecidas por la normativa vigente sobre investigación biomédica y biobancos. El Biobanco IMID-Biobanco del Hospital Universitario Vall d'Hebron funciona de acuerdo con la legislación vigente española y europea sobre investigación biomédica y biobancos.

21

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Azila
Re3-Prof. 143- Reumatología
Médico de Consultorio
Unidad de Reumatología

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



37 de 53



IMIDomics™



Protección de datos

Con el fin de proteger la intimidad y los derechos y libertades de los interesados, los datos almacenados en las bases de datos del proyecto están seudonimizados. Por lo tanto, la identidad del sujeto se limita al IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron y esta información no es objeto de cesión a terceros en ningún caso.

La base jurídica para el tratamiento de los datos es el consentimiento informado prestado por los interesados, que podrá ser retirado en cualquier momento. Los datos personales sólo se tratarán durante el tiempo necesario, útil y pertinente para los fines indicados en cada caso concreto, y aplicable en todos y cada uno de los formularios cuando el interesado dé su consentimiento. A continuación, los datos se suprimirán, salvo por interés legítimo o para el ejercicio o la defensa de posibles reclamaciones.

Los interesados podrán ejercer en cualquier momento sus derechos de acceso y rectificación, de limitación del tratamiento, de oposición y, en su caso, de portabilidad o supresión.

4. Ampliar las bases de datos epidemiológicos y clínicos del LES a través del Grupo de Investigación en Reumatología (GRR-VHIR).

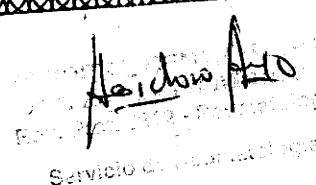
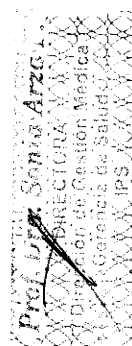
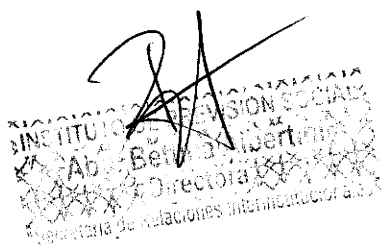
Los datos clínicos de cada paciente y visita serán registrados por el personal médico en los **cuestionarios clínicos**. Los cuestionarios serán pre-etiquetados con el mismo código de donación que las muestras biológicas asociadas (códigos proporcionados por el IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron) para garantizar la correcta trazabilidad durante todo el proceso. En estos documentos no se registrarán datos personales identificativos del individuo (nombre, apellidos, DNI o número de historia clínica).

El cuestionario clínico codificado cumplimentado será facilitado en formato pdf por los servicios hospitalarios colaboradores por correo electrónico al equipo de seguimiento del Vall Hebron Institut de Recerca en un plazo máximo de 15 días tras la visita del paciente. Los datos serán registrados en la base de datos del proyecto y revisados por el personal de seguimiento. En caso necesario, se enviarán consultas al médico investigador para completar los datos clínicos que falten en el formulario de informe del caso.

La base de datos del proyecto se genera a partir de un código de paciente, sus donaciones y los datos recogidos en el cuestionario. La base de datos de apoyo es MySQL, ya que se requiere una estructura relacional. La base de datos contiene diferentes tablas MySQL en función de su uso. Hay tablas para almacenar los códigos de los pacientes y las donaciones, tablas para almacenar los datos clínicos de los cuestionarios, y también tablas desde las que se consultará información para añadir donaciones y datos clínicos. Estos últimos se dividen en tablas para mantener la coherencia de los códigos de las donaciones, ya que incluyen la patología, el

22

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)





IMIDomics™



hospital y el momento de la muestra (debemos asegurarnos de que existen) y, por último, tablas para proporcionar las posibles respuestas a cada pregunta del cuestionario.

Esta estructura implica que existe un código único de paciente, que agrupa un conjunto de donaciones. Una donación corresponde a datos clínicos recogidos durante una visita médica y se identifica unívocamente mediante el denominado código de donación. Las donaciones pueden añadirse al paciente, tanto si se trata de puntos temporales con el mismo fármaco como de un cambio a una nueva terapia. Por último, el personal del monitor podrá introducir la información de los cuestionarios en formato pdf en las donaciones creadas. Para realizar estas acciones, se utiliza un portal web de fácil manejo, que sirve de intermediario entre el monitor y la base de datos.

5. Generación de datos moleculares de alta calidad mediante diferentes tecnologías multiómicas

5.1 Solicitud de muestras por parte de IMIDomics al IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron

Las muestras biológicas necesarias de pacientes y voluntarios sanos para la generación de datos serán solicitadas por IMIDomics Inc (IMIDomics Establecimiento Permanente en España es el representante de IMIDomics Inc en la Unión Europea) al IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Se solicitarán al biobanco muestras biológicas de todos los pacientes de las nuevas cohortes generadas descritas en los apartados 2 y 3 del presente documento.

Se solicitarán muestras biológicas de siete individuos sanos emparejados por edad de acuerdo con los siguientes criterios de selección:

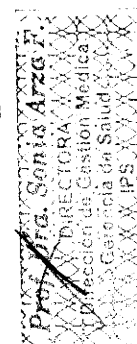
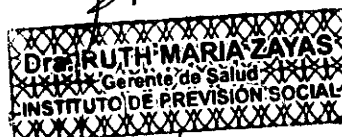
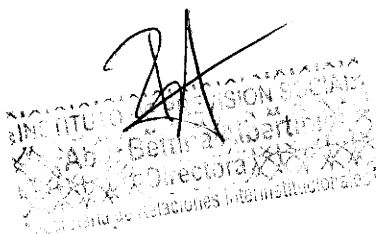
- Criterios de inclusión:
 - Personas sanas que no padecen ninguna enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada (IMID)
 - 18 años $\geq$ Edad $\leq$ 55 años
- Criterios de exclusión:
 - Embarazo
 - Personas con antecedentes de infecciones crónicas de todo tipo
 - Fumadores actuales y ex fumadores de menos de 10 años
 - Resultado de ANA notificado $\geq$ 1/80



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Ana María Castro
Reg. Prof. 743 - Reumatología
Médico de Consultorio

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

23





IMIDomics™



Se evaluarán las solicitudes de muestras y, si se aprueban, se preparará el material biológico solicitado y se enviará a las plataformas de análisis garantizando las condiciones óptimas de conservación de las muestras.

5.2 Generación de datos de alta calidad

Se generarán datos a partir del análisis multiómico de las muestras biológicas almacenadas de los pacientes con LES mediante IMIDomics.

Las nuevas tecnologías están permitiendo caracterizar muestras biológicas de pacientes con IMID con una resolución sin precedentes. También se hace cada vez más evidente que la combinación de diferentes tipos de datos moleculares y celulares será necesaria para comprender realmente las bases biológicas de enfermedades complejas como las IMID. La presente colección de muestras de pacientes con LES tiene como objetivo proporcionar una comprensión profunda de la patología. Para este objetivo, se obtendrán muestras de diferentes localizaciones clave.

Tejido diana (biopsia renal)

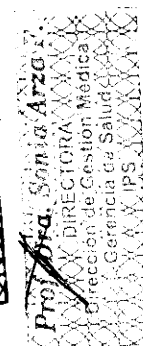
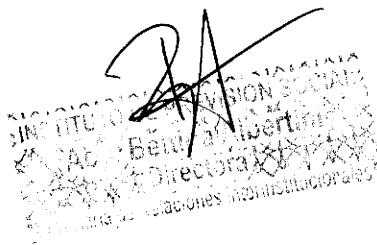
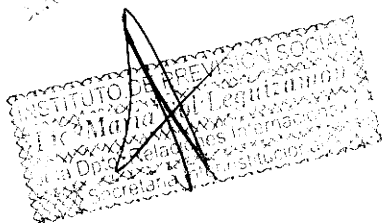
Los tejidos son el lugar donde las células inmunitarias ejercen su fenotipo efector, en combinación con las células estromales y parenquimatosas residentes. Para caracterizar las características inflamatorias y la heterogeneidad dentro del LES recogeremos muestras de tejidos que permitan diferentes caracterizaciones complementarias:

- *Análisis de secuenciación Single-cell*: se obtendrán biopsias de tejidos inflamados (por ejemplo, riñón en LES) y se procesarán las muestras para separar los constituyentes unicelulares. Estas células se someterán a plataformas Single cell multiómicas como las desarrolladas por 10x Genomics. En pocas palabras, las células se encapsulan en gotas y se construyen bibliotecas de secuenciación para caracterizar el transcriptoma, las proteínas, el epigenoma, el repertorio inmunitario y otras capas a nivel celular. Hasta la fecha, existe una amplia documentación de protocolos con los que procesar adecuadamente diferentes tejidos humanos para este objetivo.
- *Caracterización tisular espacial*: identificar la arquitectura tisular celular es esencial para comprender las relaciones patológicas célula-célula que se crean en la enfermedad. Para ello realizaremos una serie de caracterizaciones tisulares, desde preparaciones histológicas estándar (H&E, inmunofluorescencia), hasta transcriptómica espacial más avanzada (por ejemplo, plataforma 10xVisium), proteómica y fenotipado celular (por ejemplo, generador de imágenes Fluidigm Hyperion).



HOSPITAL CENTRAL IPS
Dra. Gabriela Azula
Reg. Prof. 7434 - Pneumología
Médico de Consultorio

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



HOSPITAL CENTRAL IPS
Reg. Prof. 7434 - Pneumología
Servicio de Neumología



IMIDomics™



Sangre

Las células circulantes del sistema inmunitario, así como los factores solubles del plasma, son capitales en el proceso inflamatorio observado en los IMID. Para caracterizar ambos compartimentos se tomarán muestras de sangre y se procesarán en consecuencia. Las técnicas que se utilizarán incluirán:

- Citometría: utilizando un panel de marcadores (hasta 20 para citometría fluorescente y >40 para citometría de masas CyTOF) se pueden caracterizar miles de células en paralelo para un gran número de células a un coste relativamente bajo.
- *Single-cell*: el mismo conjunto de enfoques de secuenciación unicelular puede utilizarse en la sangre. La sangre completa, así como subtipos celulares específicos, se aislarán y caracterizarán mediante plataformas unicelulares.
- Plataformas *bulk* de forma similar, la misma combinación de plataformas de alto rendimiento se aplicará a las muestras de sangre, incluyendo RNA-seq, metabolómica (por ejemplo, MS, NMR), proteómica (por ejemplo, MS, arrays, aptámeros, caracterización de anticuerpos por *phage display*).
- Análisis funcional: los diferentes subconjuntos de células inmunitarias, como las PBMC, pueden ser muy informativos de la heterogeneidad de los pacientes. Las células criopreservadas en DMSO se almacenarán y cultivarán para su posterior análisis multiplex de citocinas y citometría de flujo.
- Se extraerá ADN genómico de la sangre y se realizará el genotipado y/o la secuenciación para caracterizar la variabilidad genética de cada individuo.
- Elementos solubles: el plasma transporta también una serie de partículas y moléculas relevantes que pueden ser de gran importancia para la autoinmunidad. Entre ellas se encuentran los exosomas, los microARN y los ácidos nucleicos libres de células. Todas estas entidades se fraccionarán a partir de las muestras de sangre y se analizarán utilizando tecnologías específicas, en su mayoría basadas en NGS.

Microbiota

Cada vez hay más pruebas de que las interacciones con microorganismos comensales y patológicos son fundamentales para comprender la autoinmunidad. Para captar este elemento del organismo se analizará a nivel luminal/superficial. Los microorganismos existentes en la zona luminal son de gran interés en la microbiota intestinal. Tras preservar el biomaterial correspondiente, el análisis de la microbiota se realizará mediante secuenciación 16S así como metagenómica *NGS shotgun*.

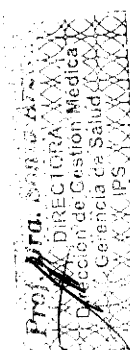
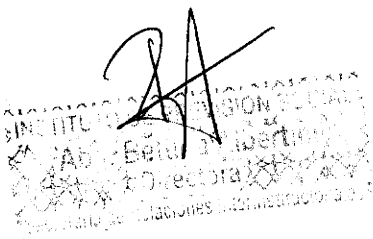
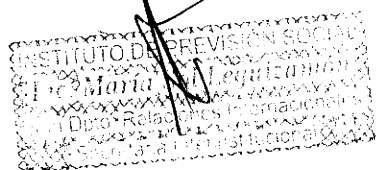
Orina

Hemos demostrado previamente que la orina puede ser una fuente de biomarcadores altamente informativos en IMIDs. A partir de este biofluido analizamos los siguientes elementos utilizando

25

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. C. María A. Ariza
Reg. Prof. 11000 Reumatología
Médico de Consultorio
2. Área de Diagnóstico





IMIDomics™



las tecnologías previamente descritas:

- Metabólica
- Proteómica
- Ácidos nucleicos libres de células
- Exosomas

6. Aplicación de métodos analíticos avanzados para generar conocimientos sobre el LES que permitan identificar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas en subgrupos específicos de pacientes.

Para explotar la riqueza única de los datos moleculares generados a partir de cada una de las plataformas ómicas, los integraremos y analizaremos en dos dimensiones diferentes. En primer lugar, los datos de cada especie de analito se combinarán mediante técnicas estadísticas de aprendizaje automático. Estas técnicas permiten identificar patrones comunes entre diferentes fuentes moleculares e identificar asociaciones con criterios de valoración clínicos. La mayoría de estos métodos se llevarán a cabo utilizando la plataforma de lenguaje estadístico de código abierto R. Actualmente es el mayor y más actualizado repositorio sobre métodos avanzados de análisis bioinformático. Sin embargo, en algunos casos, también podrían utilizarse otros lenguajes de programación y análisis como Python y MATLAB. En la actualidad existe una gran diversidad de tecnologías de análisis de datos capaces de combinar de forma eficiente conjuntos de datos heterogéneos y de gran dimensión como los que generaremos e identificar características de relevancia biomédica. Entre ellas se incluyen las correlaciones entre variables, la agrupación no supervisada de individuos, así como el enriquecimiento de vías biológicas específicas. El equipo bioinformático de IMIDomics domina el uso de estas complejas herramientas analíticas. Además, cuenta con una dilatada experiencia en la interacción con investigadores experimentales y clínicos, lo que permite realizar análisis de datos más significativos.

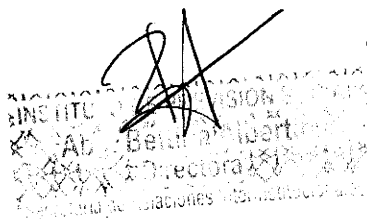
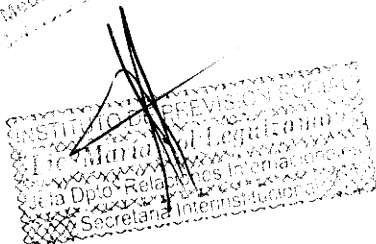
7. Identificación de variación molecular asociada a fenotipos clínicos en LES y a través de otras IMIDs incluidas en el proyecto Omics for the stratification of Immune-mediated inflammatory diseases (ref. PR(AG)220/2016).

El LES es una enfermedad altamente heterogénea, con pacientes que muestran una sintomatología leve hasta pacientes que experimentan un fenotipo muy severo, con una extensa progresión de la enfermedad, como los pacientes con nefritis lúpica muy presentes entre la cohorte paraguaya de LES. También, los pacientes varían en el tipo de comorbilidades que desarrollan y también la respuesta a las diferentes terapias. En conjunto, se acepta que dentro de cada una de estas dos categorías diagnósticas, existen diferentes subtipos de enfermedades



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Ayala
Reg. Prof. 7424 - Pneumología
Médico de Consultorio

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



Prof. Dra. Sonia Arzo
DIRECTORA
Dirección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
IPS
Servicio de Neumología

26



IMIDomics™



Vall d'Hebron
Recerca



que tienen un trasfondo biológico diferencial. La identificación de estos subtipos o estratos sería de extrema utilidad, ya que ayudaría a realizar un mejor seguimiento de los pacientes (es decir, utilizando biomarcadores específicos de cada subtipo) y a desarrollar terapias más eficaces dirigidas a los mecanismos biológicos específicos que se activan en cada estrato.

Este objetivo es compartido en todas las IMIDs y ha sido el objetivo del proyecto *Omics for the stratification of Immune-mediated inflammatory diseases* (ref. PR(AG)220/2016) llevado a cabo por nuestro grupo. Este enfoque ha conducido a resultados muy significativos, incluyendo la identificación de nuevos genes de riesgo, predictores ómicos de gravedad y respuesta a la terapia. El presente estudio es una continuación de esta línea de investigación, ampliando el conocimiento generado a lo largo de estos años. Como tal, la metodología previamente desarrollada y la experiencia en el análisis de los IMID anteriores serán de gran utilidad para acelerar la generación de nuevos conocimientos. Además, la integración de información sobre diferentes enfermedades IMID ayudará a potenciar el análisis, identificando mecanismos realmente específicos de la enfermedad, así como características patológicas compartidas.

Tipos y número de PROCEDIMIENTOS ADICIONALES/DERIVADOS del estudio

¿Existen procedimientos adicionales²? Sí

En caso afirmativo, especifique si se trata únicamente de procedimientos sanitarios o con fines de estudio, y descríbalos:

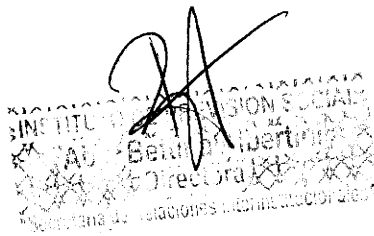
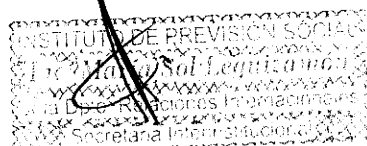
- Recogida de muestra de sangre periférica (procedimiento sanitario en pacientes y con fines de investigación en voluntarios sanos)
- Recogida de muestra de orina (procedimiento sanitario en pacientes y con fines de investigación en voluntarios sanos)
- Recogida de muestra de heces (fines de investigación)
- Obtención de biopsia renal (procedimiento sanitario en pacientes que recogen un máximo de dos cilindros adicionales con fines de investigación según criterio del médico responsable)
- Registro de datos epidemiológicos (a efectos del estudio)
- Registro de datos clínicos específicos del Lupus Eritematoso Sistémico (procedimiento sanitario en pacientes)

² **Ejemplos de procedimientos:** procedimientos inusuales realizados a efectos del estudio, por ejemplo, la toma de una muestra de sangre adicional, una determinación adicional, visitas adicionales, evaluaciones adicionales, un exam en radiológico, una técnica invasiva, cuestionarios, asignación aleatoria a grupos, etc.

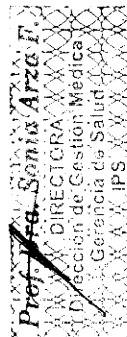


HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Amila
Reg. Prof. 7408 - Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



Handwritten signature
Servicio de Reumatología





IMIDomics™



Vall d'Hebron[®]
Recerca



Experiencia previa del equipo de investigación en el tema

Sara Marsal es cofundadora y Directora Médica de IMIDomics, una empresa biomédica especializada en la medicina personalizada de las IMID y la investigación traslacional de enfermedades humanas complejas, y es una destacada experta tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación de las Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas. La Prof. Marsal, antiguo Jefe del Grupo de Investigación en Reumatología del Vall d'Hebron Institut de Recerca, ha sido el coordinador de tres proyectos multicéntricos a gran escala en investigación biomédica en IMIDs utilizando aproximaciones ómicas: el Proyecto Singular y Estratégico *IMID-Kit* (Ref. PR(AG)58/2007)), el proyecto titulado *IMID-Biobank: biomarcadores y nuevas terapias* (Ref. PR(AG)259/2012) y el proyecto titulado *"Generación de cohortes de Síndrome de Sjögren y Dermatitis Atópica y caracterización multiómica (proyecto SSAD)"* (Ref. PR(AT)569/2021). En conjunto, estos proyectos de investigación han implicado la coordinación de >80 departamentos médicos diferentes de hospitales universitarios de distintas regiones de España. Sólo de la investigación generada a partir del proyecto Proyecto Singular y Estratégico *IMID-Kit*, se han publicado hasta el momento >30 publicaciones en revistas de primer nivel. Entre ellas, se encuentra el primer GWAS realizado en España, así como el primer GWAS para IMIDs en una población del sur de Europa. Su experiencia única en estudios de grandes cohortes en IMIDs utilizando nuevas tecnologías de alto rendimiento garantiza la finalización del presente proyecto de investigación innovador en el plazo establecido. En enero de 2020, la Prof. Marsal, recibió una subvención de Investigación de Innovación H2020 como coordinador donde los socios realizarán un enfoque de biología de sistemas para identificar terapias combinatorias para IMIDs y biomarcadores para personalizar estas terapias sinérgicas.

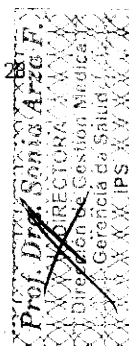
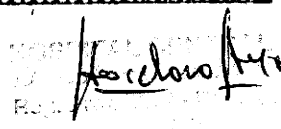
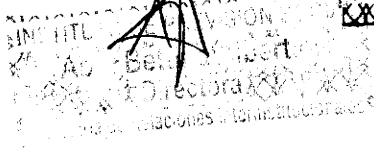
Jaime Calvo Alén es actualmente Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Araba, Catedrático de Medicina e investigador senior en BIOARABA, Vitoria. Tras su formación en Reumatología en España. Pasó tres años en la División de Inmunología Clínica y Reumatología de la Universidad de Alabama en Birmingham, Centro de Excelencia de EE.UU. en el manejo del lupus. Fue uno de los investigadores iniciales de la cohorte LUMINA colaborando con esta cohorte desde España durante muchos años. Actualmente trabaja en la clínica ambulatoria y realiza investigación clínica en enfermedades autoinmunes sistémicas, con diferentes proyectos de investigación concedidos por diferentes instituciones, que le han llevado a la publicación de más de 160 artículos originales en revistas de impacto. Es miembro del comité científico del registro nacional de lupus de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) y presidente del grupo de trabajo en enfermedades autoinmunes sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología.

Juan D Cañete es Reumatólogo Consultor Senior en el Hospital Clínic (Unidad de Artritis, Dpto. de Reumatología) e investigador senior en el IDIBAPS, Barcelona. Trabaja en la clínica ambulatoria y realiza investigación traslacional en artritis reumatoide (AR) y psoriasis (APs).



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Ávila
Reg. Pre. 2494 Reumatología
Médico de Consultorio
12-12-2023

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



con múltiples proyectos de investigación concedidos por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) dedicados a la inmunopatología del tejido sinovial, genética, biomarcadores diagnósticos y pronósticos (respuesta a terapia biológica), lo que le ha llevado a la publicación de más de 230 artículos originales en revistas de impacto. Es miembro del grupo de trabajo EULAR para el manejo de terapias farmacológicas en pacientes con APs (2009, 2016, 2018 y 2023), de los puntos EULAR a considerar para la realización de ensayos clínicos y estudios observacionales en individuos con riesgo de artritis reumatoide (2021) y de los puntos EULAR a considerar para los requisitos mínimos de información en la investigación del tejido sinovial en reumatología (2021). Es IP del grupo IDIBAPS en los Proyectos Oficiales de Investigación de la Comisión Europea IM12: 3TR (grupo de trabajo en AR, dedicado a medicina personalizada en AR 2018-2026) y consorcio HIPPOCRATES (dedicado a PsA; 2021-2026). Al mismo tiempo, es IP del ISCIII (FIS), Ministerio de Sanidad de España de un proyecto de validación de "firmas epigenómicas de mal pronóstico en artritis indiferenciada precoz" 2022-2025). Es revisor de Annals Rheumatic Diseases, Rheumatology, (Oxford), Nature Rev Rheumatology e Biomedicine (Lancet Group), etc. Fue miembro de la Junta de Expertos evaluadora de proyectos oficiales de investigación de la Agencia Oficial Española de Subvenciones a la Investigación Biomédica (FIS, ISCIII) en enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes entre 2012-2017. En 2021, el Dr. Cañete fue nombrado Asesor Científico en IMIDomics.

Josefina Cortés Hernández es actualmente jefa de la Unidad de Lupus Eritematoso Sistémico del Servicio de Reumatología del Hospital Vall d'Hebron e investigadora principal del Instituto de Investigación Vall d'Hebron. Es licenciada en "Medicina y Cirugía" con dos especialidades: Medicina Interna y Reumatología. Además de tener un doctorado y dos postdoctorados. El doctorado lo realizó en el Instituto de Investigación Vall d'Hebron bajo la dirección del Dr. José Ordi-Ros, reconocido como uno de los mejores especialistas españoles en Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Los post-doctorados los realizó en Londres (Reino Unido) bajo la dirección de dos investigadores muy relevantes en el mundo de las enfermedades autoinmunes y, en concreto, del LES, como son la Dra. Botto y el Dr. Vyse. Estas experiencias le dieron la posibilidad de especializarse en el mundo de la investigación y adquirir los conocimientos para ser Jefa de Grupo de un equipo de investigación. Como prueba de ello, ha sido Investigadora Principal de varios proyectos de investigación financiados por el Instituto de Salud Carlos III (PI10 / 02234 y PI15 / 02145) y en la actualidad también lo es de "Célula T del receptor quimérico de autoantígenos (CAAR-Tcell) como nueva terapia dirigida para la nefritis lúpica" (PI18 / 01917). En todos los proyectos de los que ha sido líder, ha obtenido como mínimo una publicación del primer cuartil. Además, es líder de tres becas clínicas de fase II-III para las manifestaciones de los pacientes con Lupus. Como investigadora científica tiene más de diez publicaciones del primer cuartil y ha sido invitada en varias ocasiones a diferentes congresos internacionales de alto nivel (ACR, EULAR) para presentar sus investigaciones. Cabe destacar que además de la investigación más básica, también ha sido coordinadora de más de 15 ensayos clínicos comerciales realizados en su unidad donde actualmente hay nueve activos.



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Josefina Cortés Hernández
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Médico de Consultorio
Dpto. de Gestión de Calidad

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dpto. de Gestión de Calidad
Secretaría de Administración

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dpto. de Gestión de Calidad
Secretaría de Administración

Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL

Prof. Dra. Sonia B. Z. F.
Dpto. de Gestión de Calidad
Gerente de Salud

Prof. Dra. Sonia B. Z. F.
Dpto. de Gestión de Calidad
Gerente de Salud

Toni Julià dirige desde 2020 el Grupo de Investigación en Reumatología, un grupo de investigación centrado en la comprensión de las bases biológicas de las IMID y en traducir este conocimiento en mejoras para el bienestar de los pacientes. Desde la creación del Consorcio IMID en 2006, ha sido responsable, bajo la dirección de la Prof. Marsal, del análisis de los datos clínicos y moleculares de más de 14.000 pacientes IMID y 2.500 controles sanos reclutados por el Consorcio. El Dr. Julià realizó el análisis del primer GWAS para una enfermedad compleja en la población española y contribuyó a la identificación de nuevos genes de riesgo para enfermedades autoinmunes mediante la realización de GWAS en EC, PsA, UC, AR y LES en una población del sur de Europa. Ha contribuido a entender las bases genéticas de la heterogeneidad clínica en EII, LES, AR y APs y a identificar genes asociados con la respuesta a terapias biológicas en AR, APs, APs y EII. Utilizando enfoques transcriptómicos, ha identificado predictores multigénicos de respuesta a terapias biológicas en AR. Bajo su supervisión, el equipo de bioinformática del GRR ha desarrollado nuevas herramientas de análisis bioinformático que ayudan a mejorar el análisis de CNV, el análisis de interacción genxgen y el análisis de datos metabolómicos. En 2019, el Dr. Julià fue nombrado jefe científico de datos en IMIDomics.

Richard M Myers es el cofundador de IMIDomics y un activo inestimable para este estudio. El Dr. Myers es un reconocido experto internacional en la caracterización de la diversidad genómica humana mediante tecnologías de alto rendimiento y cuenta con una experiencia única como líder de proyectos de investigación internacionales. Ha sido director del Centro del Genoma Humano de la Universidad de Stanford (EE.UU.) durante los años más importantes de la secuenciación del Proyecto Genoma Humano. Su colaboración en este hito clave de la ciencia humana ha sido muy esencial, contribuyendo en más del 10% a la secuenciación del Genoma Humano. El Dr. Myers es también codirector del proyecto ENCODE, el proyecto internacional de investigación para la caracterización de los elementos del ADN que regulan las múltiples actividades celulares y que ha resultado fundamental para comprender la complejidad del riesgo genético de las enfermedades humanas más comunes. El Dr. Myers es también una referencia internacional en el desarrollo de nuevas tecnologías ómicas como los nuevos métodos de análisis de metilación de todo el genoma, la detección de patrones de interacción ADN-proteína, la expresión génica de todo el genoma y, más recientemente, el uso de métodos de secuenciación de próxima generación para caracterizar diferentes aspectos de la diversidad genómica humana como, por ejemplo, el desarrollo del primer ensayo robusto para la secuenciación del repertorio inmunitario. Por último, el Dr. Myers tiene una larga experiencia en el desarrollo de empresas biotecnológicas, habiendo contribuido a la creación de varias start-ups en este sector, además de ser actualmente asesor de otras múltiples empresas del sector biomédico estadounidense.

Gabriela Avila es médico especialista en Reumatología. Realizó su residencia médica (MIR) en Reumatología bajo la supervisión de la Dra. Sara Marsal en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron. También obtuvo un Master en Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes y su doctorado en la Universidad de Barcelona. Trabaja como reumatóloga en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social y en el Hospital de Clínicas de Asunción, Paraguay. Además de su labor asistencial, trabaja como docente e investigadora en ambos

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Avila
Reg. Prof. 7777 - Universidad
Médico de Consultorio
Jefe de Reumatología

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL

30

INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL
Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
Sociedad de Previsión Social

Dra. Ruth Maria Zayas
DIRECTORA
Dirección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
I.P.S. V.A.A.



IMIDomics™



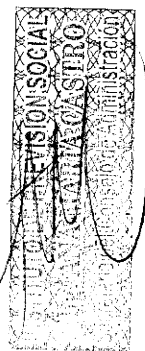
Vall d'Hebron
Recerca



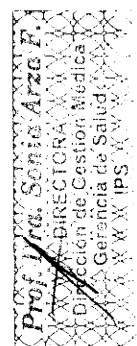
centros sanitarios. Está categorizada como investigadora nacional por el PRONII (Programa Nacional de Incentivo a Investigadores). Participa activamente en proyectos de investigación, presentándolos en congresos nacionales e internacionales, así como publicándolos en revistas científicas. Es miembro de grupos de trabajo regionales relacionados con las enfermedades autoinmunes, siendo actualmente miembro del grupo de expertos de la Liga Panamericana de Reumatología para la redacción de las Guías para el manejo de las patologías reumatológicas y autoinmunes.

Isabela Acosta es especialista en Medicina Interna (FCM-UNA) y especialista en Reumatología (UAB, España). Realizó su residencia médica (MIR) en Reumatología bajo la supervisión de la Dra. Sara Marsal en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron. También obtuvo un Master en Enfermedades Autoinmunes por la UB, España y el Doctorado especializado en Medicina Interna por la UAB, España. Es miembro de la Sociedad Paraguaya de Reumatología y de la Sociedad Española de Reumatología y Editora de la Revista de la Sociedad Paraguaya de Reumatología desde 2018. Su principal línea de investigación es la identificación de biomarcadores de susceptibilidad y severidad en lupus eritematoso sistémico, así como biomarcadores de fenotipos clínicos en esta enfermedad. Ha liderado y participado en varios proyectos nacionales e internacionales sobre Lupus financiados por CONACYT y GLADEL (Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus). Es miembro del Comité Ejecutivo de GLADEL - EDU dedicado a través de varios proyectos a la educación de pacientes, médicos de atención primaria y especialistas en reumatología en Latinoamérica sobre Lupus. Es investigadora colaboradora y Coordinadora por Paraguay en el trabajo multicéntrico liderado por GLADEL sobre Biomarcadores de actividad, serológicos y en orina, en Nefritis Lúpica. Ha sido coordinadora docente y responsable de la línea de investigación en Enfermedades Sistémicas del Máster en Enfermedades Autoinmunes realizado en la FCM-UNA con el apoyo de la Universidad de Barcelona (2017-2019). Es autora de numerosos artículos científicos sobre Lupus. Ha tutorizado numerosas tesis de grado y postgrado en la FCM-UNA. Actualmente es Profesora Adjunta de la Cátedra de Biofísica de la FCM-UNA, Coordinadora Clínica del Biobanco PY IMID, Coordinadora de la Unidad de Investigación en Lupus del Departamento de Reumatología de la FCM-UNA, Líder del Grupo de Investigación en Enfermedades Autoinmunes (GIEA) e Investigadora categorizada por CONACYT Nivel II.

María Eugenia Acosta es investigadora del Departamento de Producción del IICS-UNA e Investigadora categorizada por CONACYT Nivel I, como responsable de la línea de investigación Desarrollo, evaluación de métodos de diagnóstico, caracterización y epidemiología de Toxoplasmosis, Enfermedad de Chagas, Leishmaniasis y otras enfermedades. Es responsable del desarrollo y producción de métodos de ensayo ELISA, Western Blot (WB) e Inmunocromatográficos para el diagnóstico de la Toxoplasmosis. En esta línea de investigación ha producido el ELISA IgG / Avidity, WB para toxoplasmosis congénita y determinación de perfiles agudos y crónicos. Además de prototipos de pruebas inmunocromatográficas IgG e IgM. El desarrollo de estos métodos ha beneficiado a numerosos estudiantes que han realizado su trabajo de tesis. Es responsable del Biobanco PY IMID del IICS-UNA, centrado en enfermedades inmunomediadas como Lupus, Esclerodermia, Artritis Reumatoide y Psoriasis. Las muestras almacenadas han sido utilizadas para llevar a cabo varios proyectos de investigación financiados por CONACYT con el objetivo de identificar biomarcadores serológicos en enfermedades inmunomediadas (IMID) en Paraguay en colaboración con el Departamento de Genética



VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



31



IMIDomics™



Vall d'Hebron
Recerca



(Molecular) del IICS, el Departamento de Reumatología de la Facultad de Ciencias Médicas UNA-Py y el Laboratorio Curie-Py.

Aplicabilidad de los resultados del estudio / Contribuciones previstas

El proyecto PGY-SMILES permitirá ampliar la red de expertos en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) del IMID-Consortio a través de la colaboración internacional de los servicios hospitalarios del Sistema Nacional de Salud de Paraguay.

El proyecto PGY-SMILES es un estudio a gran escala para la identificación de nuevas dianas y biomarcadores moleculares asociados a aspectos fundamentales de la gestión clínica del LES: diagnóstico de la enfermedad, estratificación de la gravedad/actividad de la enfermedad y predicción de la respuesta a fármacos. La combinación de potentes enfoques de análisis de alto rendimiento con un gran número de muestras biológicas aumentará la probabilidad de identificar nuevas dianas y biomarcadores clínicamente significativos. En particular, el uso de una gran cohorte garantizará la solidez de los hallazgos y podrá constituir una base sólida para desarrollar nuevas herramientas que mejoren significativamente el proceso de toma de decisiones médicas. En consecuencia, esto tendrá un impacto positivo directo en la calidad de vida de los pacientes con LES, ya que la estrategia terapéutica se adaptará al perfil molecular individual y, por lo tanto, tendrá una probabilidad mucho mayor de controlar el proceso inflamatorio crónico y destructivo característico de estas enfermedades. A más largo plazo, los nuevos mecanismos biológicos asociados a las IMID y dentro de los fenotipos clínicos específicos de los pacientes serán un punto de partida inestimable para desarrollar terapias más personalizadas y, por tanto, más eficaces.

Plan de trabajo:

- Fases de desarrollo, duración, fechas de inicio y fin.
- Lugares en los que se prevé llevar a cabo el proyecto, instalaciones que se utilizarán

El plan de trabajo del presente proyecto de investigación tiene una duración de 5 años que se dividirán en:

Consolidación y expansión internacional del IMID-Consortio: En esta fase se definirán los protocolos clínicos y se seleccionarán los servicios hospitalarios colaboradores. El material para las muestras y la recogida de datos se entregará a los centros clínicos tras la aprobación de la CE.

- Paraguay -Cohorte SMILES: 5 meses, abril '23 - agosto 23'.

Generación de cohortes: En esta etapa se llevará a cabo la inclusión de pacientes, la recogida de muestras y datos clínicos y el seguimiento.

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Cecilia A. Aníbal
Reg. Prof. 7404 - Reumatología
Médico de Consultorio
2º Piso - Reumatología

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Ruth María Zayas
Dra. Relación
Secretaría

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Ruth María Zayas
Dra. Relación
Secretaría

Horacio
Servicio de Reumatología

Prof. Dra. Cecilia Aníbal
DIRECCIÓN
Sección de Gestión Médica
Gerencia de Salud
I.P.S.

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
Dra. Ruth María Zayas
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

32



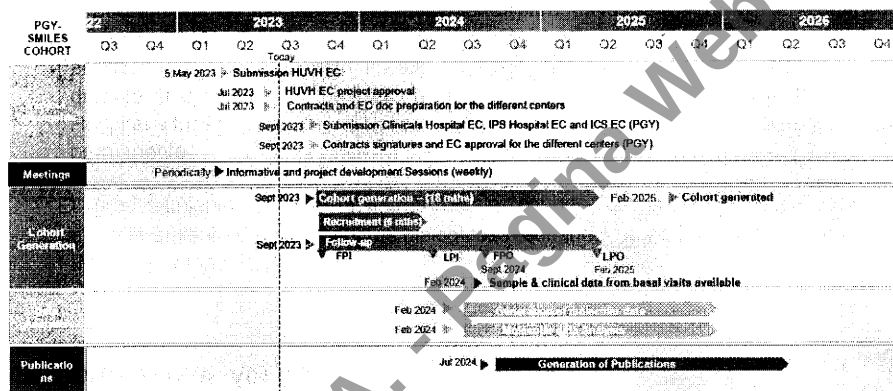
IMIDomics™



Vall d'Hebron^R
Recerca



- Paraguay - Cohorte SMILES: 18 meses, septiembre '23 - febrero 24'
- Generación y análisis de datos: En esta fase se generarán y analizarán los datos.
 - Cohorte LES: Al menos 18 meses, Del 24 de febrero'-25 de agosto'



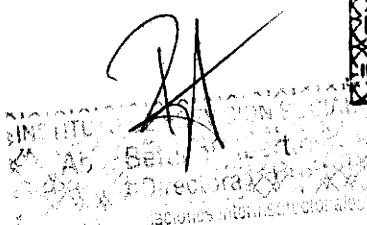
Las distintas fases del proyecto se llevarán a cabo en los siguientes lugares:

- La selección y reclutamiento de los pacientes según los criterios de inclusión/exclusión y la toma de muestras y datos se realizará en los servicios de reumatología del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción y del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (Asunción, República del Paraguay) y en el servicio de reumatología del Hospital Universitario Vall Hebron (Barcelona, España).
- El procesamiento de las muestras de las cohortes paraguayas se realizará en el BiobancoPY IMID (Asunción, República del Paraguay). Los productos biológicos resultantes serán almacenados temporalmente en las instalaciones del Biobanco PY IMID y enviados durante la ejecución del proyecto a las instalaciones del IMID-Biobank del Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona, España) para su almacenamiento permanente.

El procesamiento de las muestras de la cohorte de pacientes españoles y el almacenamiento de los productos biológicos resultantes se realizará en el Biobanco del IMID (Barcelona, España).

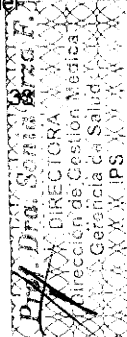
VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dr. Carlos A. Amila
Reg. Prof. de Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología



Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

Dr. Carlos A. Amila
Reg. Prof. de Reumatología
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología





IMIDomics™



Vall d'Hebron
Recerca



- La base de datos clínica será construida por personal experto del Grupo de Investigación en Reumatología del Vall Hebron Institut de Recerca y del IMIDomics.
- La generación de datos se realizará en diferentes instalaciones en función del tipo de datos moleculares.
- El análisis de los datos moleculares y clínicos resultantes se realizará en las instalaciones de IMIDomics.

MUESTRAS BIOLÓGICAS (en su caso):

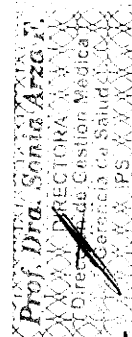
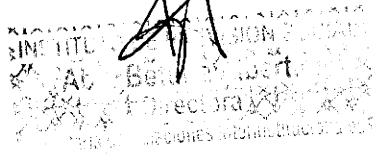
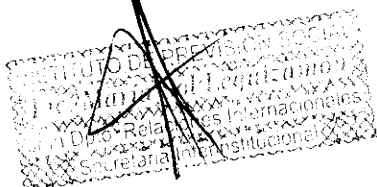
Describe las muestras biológicas y las muestras de sujetos de estudio de las que se obtendrán:

- Se pedirá a los pacientes con lupus eritematoso sistémico que donen:
 - Muestras de sangre periférica (35mL aprox.)
 - Muestras de orina (10mL)
 - Muestras de heces
 - Biopsias renales
- A los individuos sanos (controles) se les pedirá que donen:
 - Muestras de sangre periférica (35mL aprox.)
 - Muestras de orina (10mL)
 - Muestras de heces

Resolución C-1 - Página Web IPS

HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Zayas
Reg. Prof. 12017
Médico de Consultorio
Servicio de Reumatología

VERSIÓN Y FECHA: V04 (2023/09/07)



34



Archivos IPS



IMIDomics™



Anexo 2: Descripción del Material

El Hospital Central del IPS recogerá el siguiente Material de aquellos sujetos, que accedan a participar en el Proyecto de investigación, descrito a continuación:

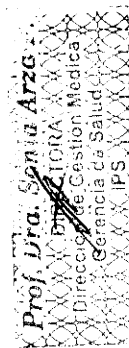
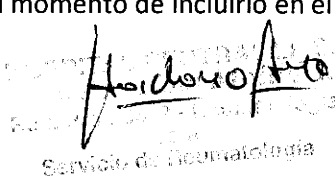
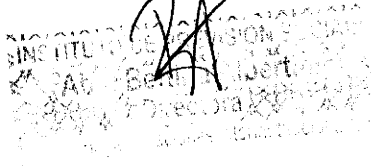
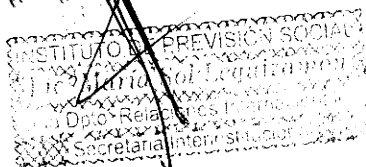
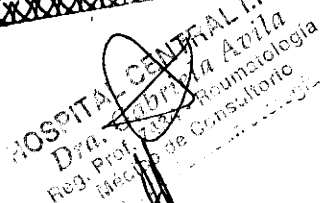
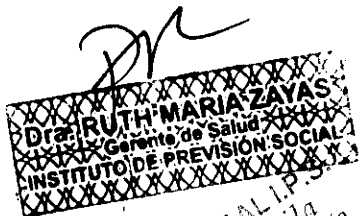
- Una copia del documento de consentimiento informado de todos los sujetos se enviará al Biobanco IMID-PY del IICS-UNA de Paraguay para su custodia.
- Muestras biológicas también se enviarán Biobanco IMID-PY del IICS-UNA:
 - Sangre periférica
 - Orina
 - Heces
 - Biopsia de riñón
- Datos asociados:
 - Datos epidemiológicos de los donantes (se remitirá al equipo de monetización del VHIR):
 - Sexo, edad, altura, peso
 - Actividad física
 - Medios de transporte
 - Ocupación
 - Hábitos alimenticios
 - Hábitos tabáquicos y de consumo de alcohol
 - Datos demográficos
 - Idiomas y nivel de estudios
 - Datos genealógicos
 - Datos clínicos (se remitirá al equipo de monitorización del VHIR):

En pacientes:

 - Antecedentes familiares relacionados con las enfermedades IMID
 - Antecedentes clínicos del paciente
 - Confirmación de los criterios de clasificación de la enfermedad IMID
 - Curso clínico y variables clínicas del paciente
 - Biomarcadores serológicos
 - Actividad de la enfermedad, incluyendo cuestionarios de valoración del paciente
 - Enfermedades asociadas
 - Tratamientos previos y tratamientos durante el estudio
 - Cuestionarios de calidad de vida

En voluntarios sanos:

- Antecedentes familiares relacionados con las enfermedades IMID
- Antecedentes clínicos del voluntario sano
- Examen físico y signos vitales
- Análítica de rutina
- Medicación que esté recibiendo en el momento de incluirlo en el proyecto





IMIDomics™



Anexo 3: Condiciones de envío y entrega del Material

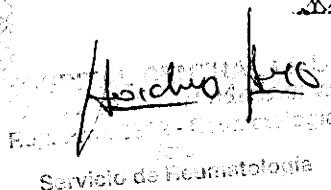
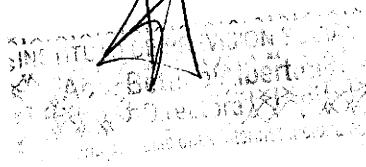
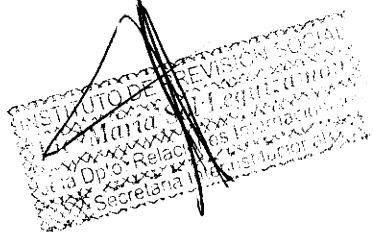
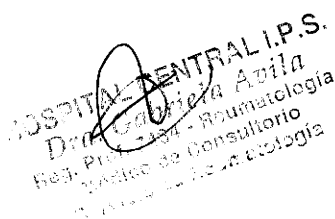
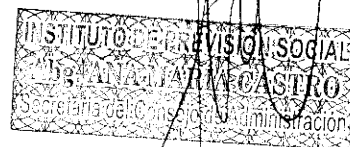
El Hospital Central del IPS enviará las muestras seudonimizadas de los pacientes y voluntarios sanos al Biobanco IMID-PY del IICS-UNA, donde se las procesarán y almacenarán de forma temporal para su posterior envío al IMID-Biobank del Biobanco HUVH.

Las muestras de biopsias renales en parafina del estudio, una vez se haya finalizado el estudio de anatomía patológica, serán también enviadas Biobanco IMID-PY del IICS-UNA con la misma finalidad, de acuerdo a su disponibilidad.

Datos clínicos y epidemiológicos de los sujetos participantes en el estudio se enviarán de forma regular al equipo de monitorización del VHIR a través del correo electrónico: PGY_SMILES@vhir.org, para su introducción en la base de datos correspondiente.

El VHIR tendrá el derecho de usar, y hacer que terceros usen (sujeto a cualquier limitación establecida en este Acuerdo), los Materiales para propósitos de investigación biomédica. El Centro no transferirá ni dará acceso a los Materiales específicos del proyecto a terceros sin el consentimiento previo por escrito del VHIR y/o del Promotor.

Una vez finalizado el acuerdo, las Muestras finalmente enviadas al IMID-Biobank del Biobanco HUVH, previo a la fecha efectiva de terminación del acuerdo, se mantendrán almacenadas en el IMID-Biobank bajo el régimen del Biobanco HUVH y los Datos se mantendrán almacenados en sus bases de datos correspondientes. Los respectivos derechos del VHIR y del Promotor de almacenar, transferir y usar los Materiales (Muestras y Datos) continuarán sin interrupción, sujetos en todo momento a las obligaciones establecidas en este acuerdo y a la ley.



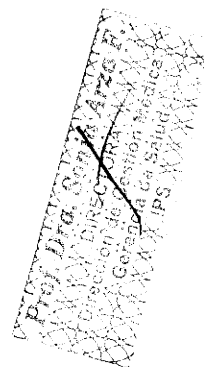
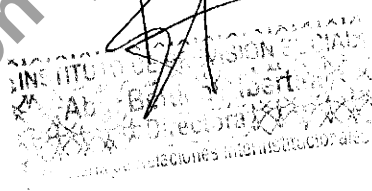
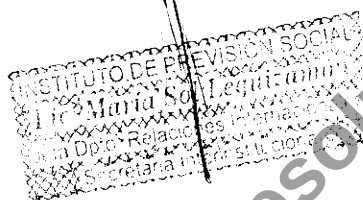


IMIDomics™



Anexo 4: Insumos proporcionados al Biobanco IMID-PY del IICS-UNA para que sean enviados a los centros participantes para la recogida de muestras biológicas

Tipo de material	Item	Clasificación por kit
Fungible	Aguja automática para biopsia 16 CM 22MM BARD (solo agujas de reserva)	Kit obtención de biopsia renal
Fungible	Bolsa para guardar bloques biopsias	Kit obtención de biopsia renal
Fungible	Caja isotérmica transporte refrigerado UN3373	Kit obtención de biopsia renal
Fungible	Acumulador de frío	Kit obtención de biopsia renal
Fungible	Tubos estériles polipropileno 13 ml	Kit obtención de orina
Fungible	BD Vacutainer ACD 6mL (2 tubos/muestra)	Kit obtención de sangre
Fungible	BD Vacutainer K2EDTA 10mL (2 tubos/muestra)	Kit obtención de sangre
Fungible	PAXgene® Blood RNA Tube 2.5mL	Kit obtención de sangre
Fungible	Sistema vacutainer (PALOMILLA SEG.PREMONTADA 21G 3/4,T.18CM C/25	Kit obtención de sangre
Fungible	Sistema vacutainer (PALOMILLA SEG.PREMONTADA 23G 3/4,T.18CM C/25	Kit obtención de sangre
Fungible	Kit de recogida de heces Faeces Collection Paper Fe-Col	Kit obtención de heces
Fungible	Tuborecogida de heces DNA/RNA Shield Fecal Collection (ZYMO)	Kit obtención de heces



HOSPITAL CENTRAL I.P.S.
Dra. Gabriela Azila
Reg. Prof. 7434 - Reumatología
Medico de Consultorio
Servicio de Reumatología

[Signature]
Servicio de Reumatología

Dra. RUTH MARIA ZAYAS
Gerente de Salud
INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL

IRIANA MACISTRO
Secretaria del Consejo de Administración