

B Biomarcadores y Marcadores Cognitivos Preclínicos del Alzheimer

Francisco Lopera

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia.

Nota de Autor

Este artículo de revisión fue escrito en homenaje a mi mentor, colega y amigo Alfredo Ardila con quien iniciamos los primeros trabajos de búsqueda de marcadores cognitivos preclínicos de la Enfermedad de Alzheimer en la población Antioqueña con la mutación paisa. El descubrimiento de que un mayor número de intrusiones en las tareas de memoria era lo único que diferenciaba desde el punto de vista neuropsicológico a los portadores de los no portadores de la mutación E280A sin demencia demuestra que este fenómeno anuncia el paso de la etapa preclínica a los primeros estadios de la etapa clínica y puede ser de gran utilidad en el seguimiento y en la prevención de poblaciones con riesgo de sufrir la enfermedad. Este legado en el campo del Alzheimer es uno de los muchos que nos dejó Alfredo como contribución de la neuropsicología para la comprensión y solución de las demencias y en especial de la Enfermedad de Alzheimer. Alfredo además inspiró el nacimiento y crecimiento del grupo de Neurociencias (GNA) de la Universidad de Antioquia.

Francisco Lopera  <https://orcid.org/0000-0003-3986-1484>

Agradecimientos a Banner Institute, NIH, Genentech/Roche que financiaron el programa API Colombia, al Grupo de Neurociencias de Antioquia que participó en todas las etapas del programa. A las familias afectadas con la mutación paisa por su Adherencia al programa. A

Mónica Roselli y a la memoria de Alfredo Ardila que nos inspiraron y nos brindaron el apoyo y el estímulo necesario para iniciar esta área de investigación y trabajo en Colombia.

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Francisco Lopera. Profesor Titular, Servicio de Neurología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador del Grupo de Neurociencias de Antioquia. Cra 64c # 51-21 tel 315-5572669, Medellín, Colombia. Correo electrónico: francisco.lopera@gna.org.co

Resumen

Introducción. La demencia y la enfermedad de Alzheimer afectan a casi 50 millones de personas en el mundo y la enfermedad de Alzheimer se caracteriza histopatológicamente por depósitos de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares que se acompañan de inflamación y neurodegeneración. Las etapas de esta enfermedad pueden clasificarse en clínicas y preclínicas y estas a su vez pueden subdividirse según distintos criterios. *Objetivos.* Revisar los biomarcadores y marcadores cognitivos que caracterizan la etapa preclínica y clínica de la enfermedad de Alzheimer. En especial de la forma genética autosómica dominante. Dos tipos de genética se han asociado a la enfermedad de Alzheimer, la simple (determinista) y la compleja (de susceptibilidad). De la genética simple, la variante *PSEN1-E280A*, también llamada variante “paisa”, es causal de enfermedad de Alzheimer, autosómica dominante de inicio precoz y es llamada así porque es en Antioquia la región con más portadores identificados. *Método.* El programa colaborativo internacional iniciativa para la prevención del Alzheimer, API Colombia, nos permitió estudiar los biomarcadores y marcadores cognitivos preclínicos y clínicos de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante y probar un medicamento experimental como opción de prevención secundaria. 252 personas asintomáticas pertenecientes a las familias afectadas por la mutación paisa participaron en el estudio de prevención secundaria API Colombia durante 8 años. *Resultados.* Aunque a los participantes que recibieron Crenezumab el medicamento experimental probado en API Colombia les fue mejor que a los que recibieron placebo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero pese al resultado negativo, el estudio nos permitió otros descubrimientos de suma importancia que compensan el resultado del ensayo clínico. Identificamos otras 12 variantes patogénicas en el gen de PS1 en familias que se están vinculando a estudios de prevención primaria y secundaria y descubrimos dos variantes genéticas protectoras de la enfermedad. Una paciente con la variante *APOE3-christchurch* homocigota y otro paciente con la variante Reelin-Colbos (H3447R), resultaron protegidos con un retraso de casi 30 años en el inicio de los síntomas de la enfermedad con respecto a la edad esperada para ellos como portadores además de la mutación paisa. *Conclusión.* Estos descubrimientos de variantes protectoras del Alzheimer autosómico dominante han abierto un campo de estudio prometedor para el desarrollo de estrategias terapéuticas de prevención y curación de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, biomarcadores, marcadores cognitivos preclínicos, Alzheimer autosómico dominante, mutación de causalidad del Alzheimer, mutación protectora del Alzheimer

Biomarkers and Preclinical cognitive markers of Alzheimer´s

Abstract

Introduction. Dementia and Alzheimer's disease (AD) affect almost 50 million people worldwide and are histopathologically characterized by deposits of amyloid plaques and neurofibrillary tangles that are accompanied by inflammation and neurodegeneration. The stages of this disease

can be classified into clinical and preclinical and these in turn can be subdivided according to different criteria. *Objectives.* To review the biomarkers and cognitive markers that characterize the preclinical and clinical stages of Alzheimer's disease. Especially of the autosomal dominant genetic form. Two types of genetics have been associated with Alzheimer's disease, the simple (deterministic) and the complex (susceptibility). From simple genetics, the PSEN1-E280A variant, also called the "paisa" variant, is the cause of early-onset autosomal dominant AD and is so called because Antioquia is the region with the most identified carriers. *Method.* The international collaborative program initiative for the prevention of Alzheimer's, API Colombia, allowed us to study the preclinical and clinical biomarkers and cognitive markers of autosomal dominant Alzheimer's disease and test an experimental drug as a secondary prevention option. 252 asymptomatic people with the paisa mutation participated in the API Colombia secondary prevention study for 8 years. *Results.* Although the participants who received Crenezumab, the experimental drug tested in API Colombia, fared better than those who received placebo, the differences were not statistically significant, but despite the negative result, the study allowed us other very important discoveries that compensate the result of the clinical trial. We identified 12 other pathogenic variants in the PS1 gene in families that are being linked to primary and secondary prevention studies and discovered two disease-protective genetic variants. A patient with the homozygous APOE3-christchurch variant and another patient with the Reelin-Colbos (H3447R) variant were protected with a delay of almost 30 years in the onset of disease symptoms with respect to their expected age as carriers of the paisa mutation. *Conclusion.* These discoveries of protective variants of autosomal dominant Alzheimer's have opened a promising field of study for the development of therapeutic strategies for the prevention and cure of AD and other neurodegenerative diseases.

Keywords: Alzheimer's disease, biomarkers, preclinical cognitive markers, autosomal dominant Alzheimer's, Alzheimer's causal mutation, Alzheimer's protective mutation

Biomarcadores y Marcadores Cognitivos Preclínicos del Alzheimer

Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer

Actualmente existen aproximadamente 50 millones de personas con demencia en el mundo, y para el 2050 se calcula que habrá 120 millones de personas afectadas, la mayoría de ellos con Enfermedad de Alzheimer. La incidencia y prevalencia de la demencia se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad. La edad es el factor de riesgo más importante seguido por factores genéticos. Los individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo APOE4 o aquellos con antecedentes familiares de demencia en uno de los padres y algunos de sus hermanos son considerados de alto riesgo. La demencia es considerada un problema de salud pública mundial de alto costo y uno de los mayores retos de la Salud para este siglo (Livingston et al., 2017). Los costos mundiales de la demencia se calcula que llegarán a 2 billones (US\$) para el año 2030 según el World Alzheimer Report de 2015 (Prince et al., 2015). En los últimos años los países de mayores ingresos han logrado reducir ligeramente la prevalencia de la demencia fortaleciendo el control de los factores de riesgo modificables identificados. Mientras que el menor control de esos factores en los países de bajos ingresos está incrementando su prevalencia.

Definición Clínica y Biológica de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa del cerebro, caracterizada neuropatológicamente por el depósito de proteínas anormales de A β -amiloide y tau, pérdida de conexiones sinápticas, muerte neuronal, neurodegeneración y atrofia cerebral; y clínicamente, por pérdida progresiva de memoria y de otras funciones cognitivas, afectando las capacidades instrumentales y posteriormente las capacidades básicas de la vida diaria, llevando al paciente a una pérdida de la autonomía y la independencia que le obliga a requerir de supervisión y cuidado permanente (Scheltens et al., 2021).

Hasta hace muy poco, la enfermedad sólo se podía diagnosticar en vida como probable o posible, y con certeza sólo después de la muerte cuando se podía comprobar la presencia del exceso de depósitos de A β -amiloide de predominio extracelular y depósitos de proteína TAU fosforilada de predominio intracelular. Actualmente, se están dando pasos para superar la definición sindromática de la demencia tipo Alzheimer y pasar a la definición biológica de la enfermedad que permita una mejor comprensión de los mecanismos neurobiológicos y neuropatológicos subyacentes a su expresión clínica y oriente mejor las intervenciones preventivas o modificadoras del curso evolutivo de la enfermedad.

Lo que diferencia a la enfermedad de Alzheimer de otras enfermedades que también producen demencia es la presencia de amiloide en forma difusa o de placas seniles neuríticas o placas maduras de A β -amiloide y la presencia de taupatía en forma de ovillos neurofibrilares. Hoy en día estos cambios cerebrales se pueden evaluar *in vivo* por medio de biomarcadores indicadores de los cambios neuropatológicos y por lo tanto ya es posible hacer el diagnóstico certero de demencia por enfermedad de Alzheimer antes de la muerte y más aún, es posible hacer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer preclínica en personas completamente asintomáticas. El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento del EE.UU y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) propusieron 2 categorías diagnósticas de la enfermedad de Alzheimer según la etapa de su evolución. La forma clínica o sintomática y la forma pre-clínica o asintomática de

la enfermedad. La etapa clínica fue dividida a su vez en dos subcategorías: el deterioro cognitivo leve o Alzheimer prodrómico y la demencia. Esta clasificación tiene su justificación en el hecho de que la enfermedad de Alzheimer es un continuo de eventos que suceden en varias décadas de la vida y que van desde la normalidad, cuando la persona es asintomática, pasando por los cambios neuropatológicos silenciosos de la forma pre-clínica que puede durar décadas, siguiendo con la aparición del deterioro cognitivo leve que puede durar 2-5 años, para terminar finalmente en la etapa de la demencia que puede durar 6-12 años. Durante todo este continuo o curso evolutivo se le puede hacer seguimiento a la enfermedad usando biomarcadores, o indicadores directos o indirectos de los cambios neuropatológicos que produce en el cerebro, y en los síntomas y signos clínicos que produce en la persona afectada.

La etapa preclínica también se podría subdividir en diferentes estadios, como se ha hecho con la forma genética de la enfermedad de Alzheimer causada por la mutación pA231 (E280A en PS1) en el grupo poblacional más grande del mundo, con una forma mendeliana que afecta a 25 familias multigeneracionales con más de 6.000 herederos y 1.200 portadores, en la cual se propone la fase 0 como el período que va desde el nacimiento hasta los 24 años, cuando se detectan niveles anormales de pTAU217 y neurofilamentos de cadena liviana (NfL) en plasma y de A β -amiloide en líquido cefalorraquídeo. La fase 1, que va desde los 24 hasta los 28 años de edad, cuando se comienza a detectar amiloide positivo en la imagen de PET-Amiloide. La fase 2, que va de los 28 años a los 32, cuando se detecta una reducción en los puntajes de memoria de una lista de palabras del CERAD en personas completamente asintomáticas sin quejas de memoria. La fase 3, que va desde los 32 hasta los 38 años, cuando aparecen signos positivos de taupatía en la imagen de PET-TAU y los primeros síntomas de quejas de memoria subjetiva sin impacto, y por último la fase 4, que va de los 38 hasta los 44 años, cuando aparecen las quejas de memoria con impacto y el deterioro cognitivo leve.

Definición Biológica de la Enfermedad de Alzheimer

En el 2018, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE.UU y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) actualizaron y unificaron las recomendaciones y directrices para el estudio de la enfermedad de Alzheimer, su definición y clasificación en todo su espectro, con objetivos de investigación más que con fines de diagnóstico clínico. Lo que propusieron fue aplicar estas recomendaciones en estudios observacionales de cohortes longitudinales y ensayos clínicos para evaluar el grado en que las relaciones temporales y los patrones de signos, síntomas y biomarcadores esperados se alinean con lo observado. Los estudios que demuestren que una intervención modifica tanto los biomarcadores como los signos y síntomas, establecerían la validez de un efecto modificador de la enfermedad. De acuerdo con esto, sugirieron limitar el término "enfermedad de Alzheimer" a un conjunto de cambios neuropatológicos que pueden ser detectados por examen post mortem o por biomarcadores *in vivo* y no por síntomas clínicos.

La propuesta permite distinguir entre síndrome y enfermedad: la demencia no es una "enfermedad", sino un síndrome compuesto por signos y síntomas que pueden ser causados por múltiples enfermedades, una de las cuales puede ser la enfermedad de Alzheimer. El síndrome no es sensible ni específico para los cambios neuropatológicos que definen la enfermedad, y no puede identificar a las personas que tienen evidencia biológica de la enfermedad pero que todavía no tienen síntomas. Hasta el 30% de las personas diagnosticadas clínicamente con demencia tipo Alzheimer, por expertos, no muestran cambios neuropatológicos propios del

Alzheimer en la autopsia y un porcentaje similar tiene estudios de PET-amiloide o niveles de A β -42 en líquido cefalorraquídeo normales. La presentación clínica con predominio amnésico puede ser causada por otras enfermedades diferentes al Alzheimer, y las presentaciones clínicas no amnésicas, de predominio lingüístico, comportamental o de otro dominio cognitivo, también pueden ser producidas por la enfermedad de Alzheimer.

La demencia multidominio de predominio amnésico no es sinónimo de la presencia de depósito de A β y degeneración neurofibrilar, así como la ausencia de demencia o de amnesia claramente tampoco es sinónimo de la ausencia de estas lesiones distintivas de enfermedad de Alzheimer. Por estas razones, los síntomas cognitivos no son una forma ideal de definir la enfermedad de Alzheimer, especialmente para efectos de avanzar en la investigación de tal forma que permita encontrarle una solución. Esta definición no va a ser muy útil ahora para los clínicos que tratan en el día a día pacientes con demencia, y con poco acceso a los estudios de biomarcadores, pero lo será en el futuro si de esta manera se avanza en la comprensión de los procesos neuropatológicos de la enfermedad y en el descubrimiento de biomarcadores de bajo costo y acceso fácil para el clínico. La investigación clínica sin biomarcadores proporciona información valiosa sobre la carga social de la discapacidad cognitiva, pero la enfermedad de Alzheimer preclínica no puede determinarse sin biomarcadores. Un síndrome clínicamente comprobado consistente con lo que históricamente se ha denominado "enfermedad de Alzheimer, probable o posible" se debe denominar síndrome clínico de Alzheimer o demencia tipo Alzheimer, pero no como enfermedad de Alzheimer (Jack et al., 2018).

Patología de la Enfermedad de Alzheimer

Según la hipótesis de la cascada amiloidea, el amiloide es el primer residuo proteico que se deposita en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer. Este surge del metabolismo anormal de la Proteína Precursora Amiloide (APP, por sus siglas en inglés), la cual tiene un fragmento en su interior llamado beta-amiloide (A β). En condiciones normales, el A β es clivado por la enzima alfa-secretasa para producir 2 fragmentos con actividad neurotrófica y neuroprotectora. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer actúan las β - y γ -secretasas produciendo, entre otros, los fragmentos A β . Estos se van a agregar formando la placa difusa de amiloide extracelular que luego madura a placa neurítica o placa senil. El otro producto proteico que se deposita a nivel intracelular en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer es la proteína tau. Esta proteína envuelve la tubulina y le da permeabilidad a los microtúbulos. Sin embargo, si la proteína Tau se fosforila, el microtúbulo se colapsa sobre sí mismo, dañando el transporte axonal, y se forma un ovillo neurofibrilar intracelular (Scheltens et al., 2021).

Así, la **hipótesis de la cascada amiloide** plantea que el depósito de A β produce inflamación asociada a la activación de la microglia como mecanismo de defensa, lo cual hiperfosforila la proteína tau, daña el transporte axonal por colapso de los microtúbulos y, por consiguiente, produce los ovillos neurofibrilares. Todo esto produce cambios neuroquímicos, disfunción sináptica, muerte neuronal, atrofia cerebral, y clínicamente lleva a la demencia (Scheltens et al., 2021).

Genética de la Enfermedad de Alzheimer

Desde el punto de vista genético, hay dos tipos de enfermedad de Alzheimer: Alzheimer familiar (AF), que se caracteriza por un modo de herencia autosómico dominante, de inicio precoz

(menos de 65 años de edad); y la enfermedad de Alzheimer esporádica, que es poligénica con un complejo patrón de herencia, y se caracteriza por la aparición tardía de la enfermedad (después de 65 años de edad).

Los genes involucrados en la forma familiar autosómica dominante se denominan genes de causalidad porque los portadores de alguna de las mutaciones de estos genes generan un riesgo del 100% de sufrir la enfermedad dado que dichas mutaciones son 100% penetrantes. Menos del 1% de la enfermedad de Alzheimer es familiar con herencia mendeliana o con genética simple.

La **genética compleja**, presente en la mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer esporádico, incluye diversos genes que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (genes de susceptibilidad o de riesgo). De estos, uno de los más relevantes es el gen *APOE-4*. En los individuos portadores de un alelo e4, el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer se incrementa de tres a diez veces. Otros genes de susceptibilidad relevantes son la clusterina (*CLU*) también conocido como ApoJ, el gen *PICALM*, *TOMM40*, *CR1* y *LRP1*.

La **genética simple o mendeliana** incluye hasta ahora sólo 3 genes identificados que causan la enfermedad (genes de causalidad o deterministas) con un patrón de herencia autosómico dominante. Estos genes son *APP* en el cromosoma 21, *PSEN1* en el cromosoma 14 y *PSEN2* en el cromosoma 1 (Bekris et al., 2010).

Alzheimer Familiar Autosómico Dominante

En el mundo se han reportado más de 500 familias con aproximadamente 452 variantes genéticas en los genes de causalidad asociadas con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. De estas, 323 variantes de *PSEN1*, 66 variantes de *APP*, y 63 variantes de *PSEN2* se consideran patogénicas o probablemente patogénicas (Xiao et al., 2021).

La variante "Paisa" (*PSEN1-E280A*), llamada así por ser Antioquia la región del mundo con más portadores identificados de la misma, es la variante más frecuente de *PSEN1* y su efecto patogénico tiene una penetrancia del 100%, lo cual significa que todos los individuos que la tienen desarrollarán la enfermedad de Alzheimer si cumplen la edad suficiente (Cornejo et al., 1987; Lopera et al., 1994) y no portan al mismo tiempo una variante protectora.

La variante *PSEN1-E280A* se da por un cambio del aminoácido alanina por ácido glutámico en el codón 280 de la proteína Presenilina 1, que hace parte de la enzima γ -secretasa y se identificó en Colombia por primera vez en 1984 en una familia de Belmira, Antioquia. Posteriormente, se identificaron otras 24 familias multigeneracionales en todo el departamento de Antioquia (Lopera et al., 1997).

De las 25 familias conocidas actualmente, en 13 se ha identificado un tronco común que data del año 1745. También, mediante análisis de identidad por descendencia se ha confirmado el origen europeo y su fecha aproximada (Lalli et al., 2014). Aunque aún hay 12 familias que no se han podido ligar al tronco común porque no se han encontrado las partidas de bautismo en los pueblos de Antioquia, pero estas con alta probabilidad hacen parte de este mismo tronco.

Hasta el día de hoy, estas 25 familias tienen más de 6000 miembros y en el GNA hemos podido registrar y evaluar a 5846 de ellos. Un subgrupo de 1119 son portadores vivos de la variante paisa y están afectados con la enfermedad o la van a sufrir en los próximos años.

Biomarcadores

Son marcadores directos o indirectos de los procesos biológicos o clínicos de la evolución de la enfermedad. Se pueden clasificar en marcadores genéticos, imagenológicos, bioquímicos, electrofisiológicos y cognitivos.

Biomarcadores Genéticos

Los biomarcadores genéticos relacionados con la enfermedad de Alzheimer se pueden dividir en tres tipos.

1. Biomarcadores de Causalidad. Son todas las mutaciones de los genes PPA, PS1 y PS2 que producen enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz antes de los 65 años, con patrón de herencia mendeliana autosómica dominante y con una penetrancia cercana al 100%.
2. Biomarcadores de Susceptibilidad: Son una cantidad de genes o variantes genéticas que confieren susceptibilidad o riesgo, pero no causan la enfermedad. Entre los más importantes están la variante E4 del gen ApoE, TREM2 y muchos otros.
3. Biomarcadores genéticos de Protección contra la enfermedad de Alzheimer: Son genes o mutaciones genéticas que tienen un efecto protector evitando o retrasando la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Los principales biomarcadores genéticos protectores de la enfermedad de Alzheimer que han sido hasta ahora reportados son: la variante E2 del gen APOE, la mutación A673T en el gen de la PPA (Jonson et al., 2012) la mutación Christchurch (R136S) en ApoE3 (Arboleda-Velasquez et al., 2019), la mutación R251G en ApoE4 y la mutación V236E en ApoE3 que reduce el riesgo en un 50- 60% (Le Guen et al., 2022) y la variante Reelin-Colbos (H3447R; Lopera et al., 2023). Mientras que la variante E4 de APOE se considera el principal factor de riesgo de susceptibilidad genética de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, y la variante E2 se ha considerado como un factor protector, la variante E3 que es la más común en la población, se considera un factor neutral para la enfermedad de Alzheimer. A673T es la primera variante en el gen PPA asociada con protección contra la patología amiloide y la enfermedad de Alzheimer. Parece estar restringida principalmente a las poblaciones islandesas y escandinavas. A673T es cinco veces más común en personas mayores sin demencia que en personas con enfermedad de Alzheimer en esa comunidad.

En el seguimiento de la población con la mutación paisa (E280A en PS1) en Colombia, se descubrió una mujer que porta al mismo tiempo una mutación de causalidad para la enfermedad de Alzheimer y otra mutación que la protegía, retrasando el inicio de los síntomas de la enfermedad casi por tres décadas. La paciente portaba la mutación E280A en PS1 que supuestamente la condenaba a presentar síntomas de pérdida de memoria en promedio a los 44 años y era homocigota para la mutación Christchurch (R136S) en ApoE3 que produjo el efecto de postergar el inicio del deterioro cognitivo leve hasta los 72 años. Tenía amiloidosis masiva, bajos niveles de tau patógena y leve neurodegeneración. El efecto terapéutico natural de esta mutación también se observa de una forma más discreta en heterocigotos para la mutación protectora, y parece indicar que debilitar la unión ApoE-HSPG podría tener potencial terapéutico (Arboleda-Velasquez et al., 2019).

En el 2023, publicamos la variante protectora Reelin-Colbos (H3447R) que protege de la tau patógena y la neurodegeneración en las regiones de la corteza entorrinal donde se inician los

eventos neuropatológicos de la enfermedad dando lugar a Resiliencia al Alzheimer que significa que aún teniendo una neuropatología difusa de enfermedad de Alzheimer hay una región crítica del cerebro protegida (Lopera et al., 2023).

En conclusión, estos pacientes son seres especiales en el mundo porque portan al mismo tiempo una variante que les causa enfermedad de Alzheimer y otra variante que los protege de la misma. Estas dos mutaciones protectoras muestran un mecanismo biológico con gran potencial terapéutico para la prevención o cura de la enfermedad de Alzheimer que podría replicarse mediante terapia génica o farmacológica (Arboleda-Velasquez et al., 2019).

Biomarcadores Neuro-imagenológicos

Neuroimágenes estructurales: Resonancia Magnética Cerebral.

Las imágenes de resonancia magnética cerebral permiten evaluar la atrofia de la corteza cerebral y de los hipocampos. La atrofia lobar, la ventriculomegalia y la presencia de la fisura hipocampal son signos radiológicos de muerte neuronal y neurodegeneración. El grado de atrofia puede ser definido subjetivamente por el neuroradiólogo o por el clínico, pero también se puede cuantificar con los métodos de volumetría cortical que miden el grado de atrofia de una región de la corteza cerebral, o volumetría hipocampal que mide el grado de atrofia de los hipocampos. Es posible ver reducción de la volumetría cortical y/o hipocampal años antes de que se inicien los síntomas de pérdida de memoria, razón por la cual las imágenes estructurales también pueden ser usadas como biomarcadores preclínicos de neurodegeneración de la enfermedad, y para monitorear su evolución. La atrofia no es un marcador específico para la enfermedad de Alzheimer y, por lo tanto, este hallazgo sólo no es suficiente para hacer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Neuroimágenes Funcionales.

El PET-FDG cerebral es un estudio que utiliza glucosa marcada que al inyectarse por vía intravenosa va al cerebro y se consume donde haya actividad metabólica. Sirve para evaluar indirectamente el metabolismo cerebral y la neurodegeneración. Un patrón típico de déficit metabólico se detecta en los lóbulos temporal y parietal en la enfermedad de Alzheimer, pero no es un marcador específico de la enfermedad. Un patrón similar se puede observar en personas asintomáticas portadoras de mutaciones de causalidad o de susceptibilidad años antes de que comiencen a presentar síntomas, razón por la cual este estudio imagenológico puede ser usado, en estas personas con riesgo genético, como biomarcador preclínico de la enfermedad y para monitorear su evolución. De la misma manera se han utilizado las imágenes de SPECT, las cuales miden el grado de perfusión sanguínea en diferentes regiones del cerebro, mostrando hipoperfusión en las mismas regiones que el PET-FDG muestra hipometabolismo.

PET-AMILOIDE son estudios imagenológicos que evalúan los niveles de amiloidosis cerebral. Utilizan trazadores que se administran por vía intravenosa y ascienden al parénquima cerebral para adherirse al amiloide permitiendo medir sus niveles de depósito. Los trazadores más utilizados son el compuesto Pittsburgh B (PiB) y el florbetapir.

PET- TAU. Igualmente se utilizan trazadores en aplicación intravenosa para marcar los niveles de taupatía a nivel cerebral. El más usado es el taucipir.

La Resonancia Magnética funcional (fMRI) es una combinación del análisis estructural y funcional de la corteza y es de gran utilidad en los estudios preclínicos para detectar cambios

funcionales, como la hiperactividad hipocampal antes del inicio de síntomas que evoluciona a hipoactividad hipocampal cuando aparecen los síntomas de la enfermedad.

Marcadores Bioquímicos

Los niveles de A β -42 y la relación de A β -42/A β -40 están disminuidos en el LCR y en el plasma de pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer, pero el A β -42 puede estar aumentado en LCR en la fase preclínica asintomática de personas con factores genéticos de causalidad, por lo que se ha propuesto como un buen marcador de amiloidosis.

T-tau y P-tau (181): se incrementan en LCR y en plasma en pacientes con enfermedad de Alzheimer y son indicadores de taupatía cerebral. Recientemente se ha encontrado que los niveles plasmáticos de P-tau217, además de ser un buen marcador bioquímico de taupatía, podría ser un marcador específico de taupatía por enfermedad de Alzheimer.

Los biomarcadores del LCR son medidas de las concentraciones de proteínas en el LCR que reflejan las tasas de producción y aclaramiento o eliminación en un punto dado en el tiempo, mientras que las medidas de imagen representan la magnitud de la carga neuropatológica o el daño acumulado con el tiempo. El nivel bajo de A β -42 en LCR se considera un biomarcador de un estado patológico asociado con la formación de placa amiloide y no una medida de la carga de placa amiloidea como lo es la PET-amiloide. Igualmente, P-tau representa un estado patológico asociado con la formación de tau fibrilar y no una medida de los depósitos patológicos de tau como lo es el PET tau.

Marcadores Neurofisiológicos

El registro de la actividad eléctrica cerebral, por medio de electrodos distribuidos en el cuero cabelludo, como se hace en los estudios de electro-encefalografía (EEG) y en los estudios de potenciales relacionados a eventos como N400, son métodos no invasivos y de bajo costo que también pueden ser usados como marcadores preclínicos y de monitoreo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer. La combinación de indicadores neurofisiológicos, oculares y cognitivos podría ser muy interesante en el contexto del desarrollar biomarcadores no invasivos y de bajo costo (Bobes et al., 2010)

Marcadores Cognitivos

Los síntomas cognitivos, en especial los de pérdida de memoria reciente, son los primeros en observarse al iniciar la primera fase clínica o fase amnésica de la enfermedad de Alzheimer, llamada también deterioro cognitivo leve o Alzheimer prodrómico. Pero pueden detectarse signos de cambios cognitivos mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas o quejas de alteraciones de la memoria, cognitivos o comportamentales en la etapa preclínica de la enfermedad. Por ejemplo, un mayor nivel de intrusiones en pruebas de memoria puede anteceder al inicio de los síntomas. En un estudio de 122 portadores y no portadores sin demencia a quienes se les aplicó una extensa batería de pruebas neuropsicológicas incluyendo la del CERAD se encontró que solamente las intrusiones pueden discriminar entre portadores y no portadores. Esto sugiere que las intrusiones pueden ser un buen marcador cognitivo de la etapa preclínica de la enfermedad de Alzheimer. Las intrusiones que se inician en la etapa preclínica, aumentan considerablemente en la etapa de deterioro cognitivo leve y se reducen significativamente cuando avanza la demencia (Ardila et al., 2000).

En un estudio sobre cambios cognitivos en la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer familiar en el que se utilizó la batería de evaluación neuropsicológica del lenguaje EPLA (Cuetos et al., 2003) y una batería de denominación de personajes famosos diseñada localmente en la que se incluyeron 30 fotografías de personajes famosos (20 de Colombia y 10 de otros países), todos con alto nivel de reconocimiento por la población general se encontró que no había diferencias entre portadores y no portadores asintomáticos en todas las pruebas lexicales y semánticas excepto en la denominación de caras de personajes famosos. Los no portadores asintomáticos mostraban un desempeño mucho mejor con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los portadores asintomáticos de la mutación de causalidad. Este resultado sugiere que la propanomia puede ser uno de los primeros marcadores cognitivos preclínicos de la enfermedad de Alzheimer (Arango-Lasprilla et al., 2007).

Con esta misma población estudiamos las habilidades lingüísticas para describir la lámina de los bizcochitos del test de Boston que tiene 8 unidades semánticas distribuidas en 4 agentes (madre lavando, niño, niña y madre distraída) y 4 acciones (lavando platos, robando galletas, cayéndose de la silla y agua cayendo al piso). Se encontró que los no portadores asintomáticos describen más unidades semánticas que los portadores asintomáticos, y esta diferencia es estadísticamente significativa. Los portadores muestran una pobreza de contenido, necesitando usar más palabras para expresar la misma idea y en la descripción muestran un predominio en el uso de verbos simples. Este cambio en la habilidad lingüística podría ser también un marcador preclínico de la enfermedad de Alzheimer (Cuetos et al., 2007).

Igualmente, en una prueba de memoria visual a corto plazo en la que se evaluó la memoria de colores, formas y memoria de conjunción (color +forma), en la cual se le presenta un estímulo en la pantalla del computador al participante por un período de 2000 milisegundos para su registro y aprendizaje, luego se retira el estímulo y después de 900 milisegundos reaparece en la pantalla el mismo estímulo u otro diferente para que el participante identifique si es el mismo o diferente al inicial. Se encontró que no hay diferencias entre los portadores sintomáticos, portadores asintomáticos y no-portadores asintomáticos de la variante de causalidad en la memoria de colores y formas. Solamente la prueba de memoria de conjunción (colores + formas) muestra una diferencia estadística significativa siendo mejor la ejecución en los no-portadores, seguido de los portadores asintomáticos y, por último, los portadores sintomáticos muestran la peor ejecución. Sin embargo, la memoria de conjunción no muestra diferencias significativas entre portadores asintomáticos y no portadores con edad inferior a los 35 años. Esto significa que la memoria visual de conjunción a corto plazo puede ser un marcador cognitivo preclínico de enfermedad de Alzheimer en mayores de 35 años de edad (Parra et al., 2010).

En 493 portadores de la variante de causalidad asintomáticos con varias evaluaciones neuropsicológicas del protocolo del CERAD, se encontró que a los 32 años de edad los portadores asintomáticos de la variante de causalidad tienen un declive significativo en la prueba de memoria de 10 palabras del CERAD pese a que no presentan quejas subjetivas de memoria (Aguirre DC et al, 2016).

Esquema AT (N) de Biomarcadores para Enfermedad de Alzheimer

Se han desarrollado biomarcadores de imágenes y LCR que representan bien los cambios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer y han sido validados en diferentes

investigaciones comparando estos biomarcadores con los hallazgos en estudios de autopsias. El esquema AT (N) reconoce tres grupos generales de marcadores biológicos en función de la naturaleza del proceso patológico que cada uno mide. A: Amiloide, T: Taupatía, N: Neurodegeneración.

Biomarcadores de Amiloidosis Cerebral (A)

Los dos biomarcadores indicadores de la presencia de amiloide a nivel cerebral más utilizados hoy en día son el PET-Amiloide y los niveles de A β -42 en el líquido cefalorraquídeo. La tomografía por emisión de positrones (PET) amiloide es un biomarcador imagenológico directo de la presencia de amiloide en el parénquima cerebral y el nivel de A β -42 o la relación A β -42/A β -40 en el líquido cefalorraquídeo es un marcador bioquímico indirecto de la presencia de depósitos de A β -amiloide en el cerebro.

Biomarcadores de Taupatía Cerebral (T)

Los dos biomarcadores indicadores de la presencia de depósitos de proteína tau anormal en el cerebro más utilizados hoy en día son el PET-tau que es un biomarcador imagenológico directo de la presencia de taupatía en el cerebro y los niveles de tau fosforilada, (p-TAU) en el líquido cefalorraquídeo, que es un marcador bioquímico indirecto de la taupatía cerebral. Los niveles plasmáticos de p-tau217 parece tener un futuro prometedor como marcador bioquímico de taupatía asociada a la enfermedad de Alzheimer, y es de bajo costo y fácil acceso.

Biomarcadores de Neurodegeneración (N)

Los biomarcadores indicadores de neurodegeneración más utilizados hoy en día son las imágenes por resonancia magnética cerebral, que son un indicador imagenológico directo del grado de neurodegeneración y atrofia cerebral medible por volumetría cortical e hipocampal. El PET-FDG o PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) es un biomarcador imagenológico directo del metabolismo cerebral e indirecto e inespecífico de la neurodegeneración. El nivel de tau total en líquido cefalorraquídeo (T-tau) es también un indicador inespecífico e indirecto de daño neuronal, pero los niveles plasmáticos de p-tau217 podrían ser indicadores específicos de enfermedad de Alzheimer.

El sistema AT (N) fue diseñado con un biomarcador bioquímico en líquido cefalorraquídeo y un biomarcador de imagen en cada uno de los tres grupos de biomarcadores AT(N), pero en investigación se suele preferir una mezcla de biomarcadores de imágenes y de LCR para la caracterización de AT (N). Por ejemplo, cuando la punción lumbar y la resonancia magnética son accesibles pero la PET no lo es, los investigadores pueden optar por utilizar CSF A β -42 y P-tau como biomarcadores A y T y la resonancia magnética como biomarcador (N).

Solo los biomarcadores AT son específicos para enfermedad de Alzheimer y el primero que se altera en la forma autosómica dominante de la enfermedad de Alzheimer es "A", lo cual sugiere un papel determinante y precoz del A β -amiloide en la patogénesis de la enfermedad y aunque la A β -amiloidosis sola no es suficiente para causar el deterioro cognitivo, puede causar posteriormente taupatía y neurodegeneración que finalmente conducen al deterioro cognitivo y a la demencia.

Para hacer el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer" en una persona se requiere demostrar alteraciones en al menos dos biomarcadores "A" y "T". A una persona con cambios anormales en el biomarcador "A" pero con biomarcadores "T" normales no se le hace diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, pero se dice que tiene "cambios patológicos de Alzheimer". El término "enfermedad de Alzheimer" sólo se aplica cuando se demuestra una presencia simultánea de alteraciones en ambos biomarcadores "A" y "T"; sin embargo, el "Cambio patológico de Alzheimer" y la "enfermedad de Alzheimer" representan fases del mismo continuo de Alzheimer.

El continuo del Alzheimer se podría resumir en las siguientes etapas:

1. Inicio temprano de la deposición de A β -amiloide.
2. Cambios neuroinflamatorios tempranos (como la activación microglial).
3. Propagación de la patología tau desde región medial de los lóbulos temporales hacia la neocorteza.
4. Disfunción sináptica y neurodegeneración que aparece con la diseminación de tau.
5. Inicio y progresión del deterioro cognitivo que se correlaciona con la acumulación de tau y pérdida de volumen de los hipocampos, pero no con la deposición de A β -amiloide.

Los biomarcadores actuales utilizados en la investigación de la enfermedad de Alzheimer son costosos o invasivos. Sin embargo, el uso generalizado será facilitado por el desarrollo de biomarcadores menos costosos y menos invasivos. Por ejemplo, las nuevas técnicas de inmunoensayo ultrasensible pueden permitir la medición de pequeñas cantidades de proteínas específicas del cerebro en muestras de sangre. Los biomarcadores sanguíneos candidatos, como los niveles de neurofilamentos de cadena liviana NfL y los niveles de tau en plasma, parecen prometedores como herramientas para identificar daño axonal y neurodegeneración respectivamente. En el futuro, las pruebas de biomarcadores sanguíneos menos invasivos y menos costosos junto con la información genética, clínica y demográfica, probablemente desempeñarán un papel importante en la selección de individuos para pruebas de biomarcadores más costosos y más invasivos. Así ha sido la historia de otras enfermedades definidas biológicamente, como la enfermedad cardiovascular.

El Continuo de la Enfermedad de Alzheimer

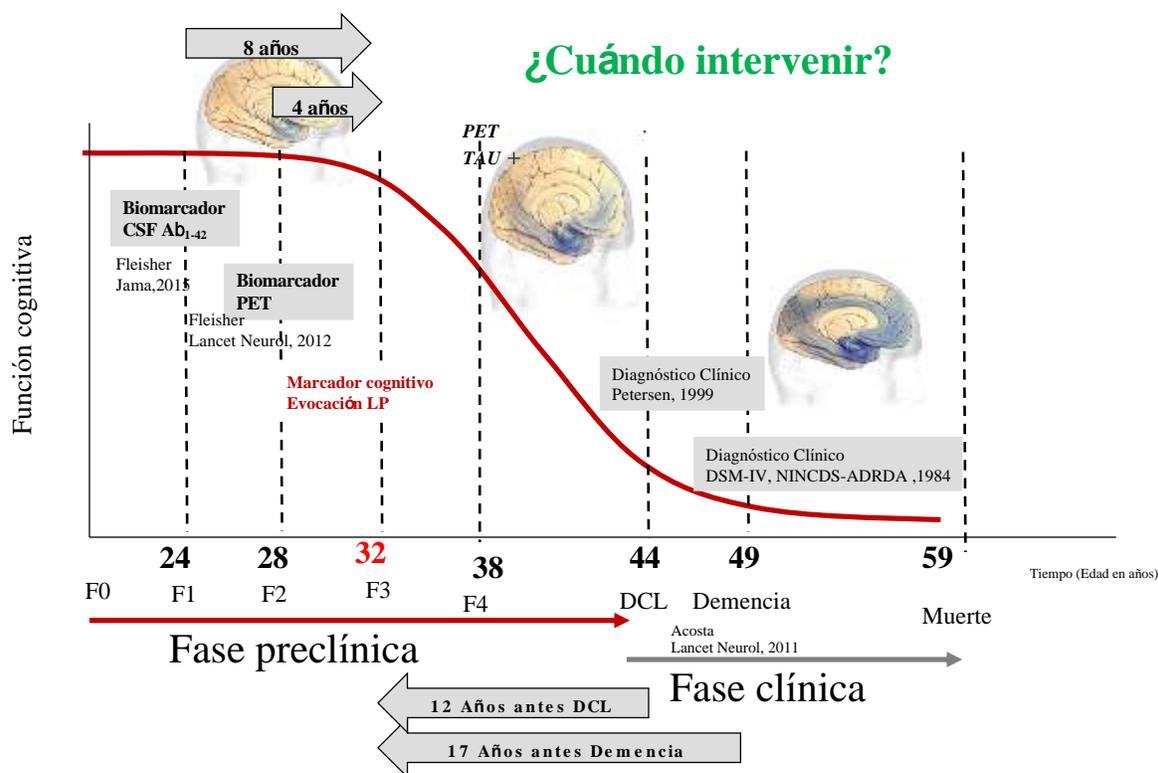
Luego de más de 30 años de seguimiento a miembros de familias con Alzheimer genético, el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) de la Universidad de Antioquia (UdeA) ha podido estudiar los estados pre-demenciales de la enfermedad. Clasificamos a 449 individuos portadores de la variante "paisa", sanos cognitivamente y afectados cognitivamente. A los afectados los separamos en 4 grupos; demencia, deterioro cognitivo leve (DCL), pre-DCL sintomático, y pre-DCL asintomático (Acosta-Baena et al., 2011).

Así, encontramos en nuestro estudio que quienes cumplían con los criterios del DSM-IV para demencia tenían una edad de inicio en promedio de 49 años, una progresión aproximada de 10 años y los afectados mueren alrededor de los 59 años. Con respecto al DCL, este precede a la demencia, empieza en promedio a los 44 años, y tiene una duración aproximada de 5 años. Además, el pre-DCL sintomático, que se caracteriza por quejas subjetivas de memoria sin impacto en las actividades instrumentales de la vida diaria, empieza en promedio a los 38, y el

pre-DCL asintomático que consiste en un declive en las pruebas de memoria sin que existan quejas, empieza a los 34 (IC95% 30-36) años de edad (Acosta-Baena et al., 2011) (ver Figura 1).

Figura 1

Fases Clínica y Preclínica de la EA en Población con Mutación E280A



En el año 2011 viajamos con 50 miembros de las familias con la mutación “paisa” desde Antioquia, Colombia, hacia el Instituto Banner en Phoenix, Arizona, Estados Unidos. Allí, se les realizó neuroimágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET)-amiloide usando fluorbetapir. De estos, 4 tenían demencia leve, 7 tenían deterioro cognitivo leve, 20 personas eran sanas cognitivamente y no portadoras de la variante paisa, y 19 eran portadoras asintomáticas. Mientras que todos los afectados mostraron tener depósito de Aβ, ninguno de los no portadores fue positivo para amiloide. Además, todos los portadores sanos mayores de 28 años tenían depósito de Aβ en contraste con los menores de esta edad que eran negativos para depósito Aβ. Este estudio nos permitió concluir entonces que la amiloidosis en la población antioqueña con la variante E280A en PSEN1 empieza a los 28 años de edad (Fleisher et al., 2012). También, en el año 2019 viajamos con otros miembros de estas familias al Massachusetts General Hospital en Boston, Estados Unidos, para estudiar la taupatía a nivel cerebral. Allí encontramos que los portadores de 28 años estaban limpios de TAU cerebral y sólo en los mayores de 38 años, es decir, 10 años después de la beta-amiloidosis cerebral, había depósitos de tau cerebral visible en la imagen de PET-tau (Quiroz et al., 2018).

Por otro lado, estudios de líquido cefalorraquídeo en portadores asintomáticos de la mutación “paisa” han evidenciado menores niveles de $A\beta_{1-42}$ comparado con los no portadores, y estos niveles descienden a una mayor edad en los portadores, pero no en los no portadores (Fleisher et al., 2015). Además, con estudios en plasma para concentración de tau fosforilado 217 (p-Tau 217) y concentración de cadenas ligeras de neurofilamento (NfL), hemos encontrado que a partir de los 24 años, la curva de concentración de los portadores se separa de la de los no portadores, siendo significativamente mayores para los primeros (Aguillon et al., 2021). Estos niveles se siguen aumentando con la edad y a medida que avanzan hacia el DCL y la demencia. También, en un estudio que evaluó el punto de cambio en las pruebas cognitivas en personas asintomáticas en la fase preclínica de la enfermedad, se encontró que a los 32 años de edad se empieza a notar por primera vez un deterioro en la prueba de memoria de 10 palabras del CERAD antes incluso de que la persona evidencie quejas subjetivas de memoria (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

¿Cuándo Intervenir?

La historia natural de la evolución de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante por la variante “paisa” muestra que casi todos los eventos desencadenantes de los síntomas de la enfermedad se inician en la etapa pre-clínica de la enfermedad.

La curva de la beta-amiloidosis empieza a aumentar desde los 28 años en la etapa preclínica hasta la etapa clínica (DCL) que tiene una meseta. La curva de la disfunción sináptica es un fenómeno preclínico igualmente, aunque posterior a la amiloidosis, y es seguido por el daño neuronal mediado por tau. Luego, aparecen cambios en la estructura macroscópica cerebral y cambios cognitivos. Aunque estos últimos progresan en la etapa clínica, el único fenómeno que inicia en la etapa clínica propiamente dicha es el deterioro funcional (Jack et al., 2010). La mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos para la enfermedad de Alzheimer se han concentrado en tratar pacientes en la etapa clínica, y probablemente esto explica las limitaciones en el alcance del tratamiento de la enfermedad.

En la práctica clínica actual sólo podemos ofrecer tratamiento paliativo a los pacientes con demencia y tratamientos de prevención terciaria a pacientes con DCL (Aisen et al., 2010) para tratar de evitar su progresión a la demencia. Sin embargo, mejor que la prevención terciaria es la prevención secundaria, es decir, en personas asintomáticas pero con cambios patológicos de la enfermedad. Esto último fue lo que se hizo durante 8 años en el estudio **API Colombia (clinicaltrials.gov NCT01998841)** con crenezumab, anticuerpo monoclonal anti-amiloideo.

En este estudio de prevención secundaria API Colombia, financiado por el Instituto Nacional del Envejecimiento y el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, por el Instituto Banner, Genentech y Roche, incluimos miembros de 25 familias con enfermedad de Alzheimer por la variante *PSEN1-E280A*. De estos, un grupo de portadores recibió el anticuerpo monoclonal experimental crenezumab, y otro grupo de portadores recibió placebo, al igual que un grupo de no portadores de la misma variante. En ellos estudiamos marcadores cognitivos, de neuroimagen, de líquidos cefalorraquídeo, de plasma, y de suero desde el año 2013 hasta el año 2022. Aunque los resultados favorecen al grupo que recibió crenezumab, estos no demostraron eficacia clínicamente significativa con respecto a los que recibieron placebo (Genentech, 2022).

Para el reclutamiento del estudio API Colombia hicimos una campaña en todo el país en donde invitamos a la gente que tuviera un familiar con Alzheimer o con demencia precoz o con

pérdida grave de la memoria antes de los 60 años. Así, de las 1000 muestras de sangre recibidas, solamente 8 muestras tenían la variante “paisa” y a esas familias las invitamos a participar en API Colombia.

Las otras muestras de sangre que resultaron negativas fueron estudiadas por genoma total con la colaboración de la Universidad de California, Santa Bárbara, y en éstas encontramos otras 12 variantes patogénicas de *PSEN1* en todo el país. De estas variantes, una de origen africano, tres de origen amerindio y el resto de origen Europeo (Acosta-Uribe et al., 2022).

Este descubrimiento pone a Colombia en una situación privilegiada en el mundo para realizar estudios de prevención primaria y secundaria de la enfermedad de Alzheimer. La prevención primaria consistiría en tratar a las personas de estas familias antes de los 28 años con algún método que impida la producción y el depósito de A β . En el GNA tendremos la oportunidad de ofrecer tratamientos de prevención primaria a 400 jóvenes menores de 28 años, portadores de la variante paisa.

El sueño de los investigadores en demencia en el mundo es desarrollar el plan 5/50. Este plan postula que, si se logra retrasar 5 años el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, podríamos reducir la prevalencia y costo de la enfermedad en un 50% (Brookmeyer et al., 1998). Para ello, se están impulsando las políticas de salud pública para controlar 12 principales factores de riesgo de demencia modificables, que son: el bajo nivel educativo, la hipertensión arterial, hipoacusia, tabaquismo, obesidad, depresión, inactividad física, diabetes, aislamiento social, consumo excesivo de alcohol, traumas encefalocraneanos, y la contaminación del aire (Livingston et al., 2020). Controlando estos 12 factores de riesgo podríamos prevenir el 40% de las demencias ya que el 60% restante se considera demencias no prevenibles porque son producidas por factores genéticos o desconocidos, aparentemente no modificables.

Sin embargo, en el Grupo de Neurociencia de la Universidad de Antioquia, creemos que hay manera de prevenir también ese 60% de demencias producidas por factores genéticos. Si retrasamos en 30 años el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer esporádico que normalmente se inicia luego de los 65 años de edad, podríamos reducir su prevalencia y costo casi en un 100% que equivaldría en términos prácticos a la cura de la enfermedad.

Planes para el Futuro

El plan es buscar factores protectores en todas las enfermedades neurodegenerativas, identificando sujetos con resistencia a dichas enfermedades, lo cual permitirá descubrir vías de prevención y curación para todas. Aspiramos que en los próximos años podamos aportar conocimiento relevante para la prevención del Alzheimer y para la prevención de otras enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Saldarriaga, A., y Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet. Neurology*, 10(3), 213–220. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70323-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70323-9)
- Acosta-Urbe, J., Aguillón, D., Cochran, J. N., Giraldo, M., Madrigal, L., Killingsworth, B. W., Singhal, R., Labib, S., Alzate, D., Velilla, L., Moreno, S., García, G. P., Saldarriaga, A., Piedrahita, F., Hincapié, L., López, H. E., Perumal, N., Morelo, L., Vallejo, D., Solano, J. M., ... Kosik, K. S. (2022). A neurodegenerative disease landscape of rare mutations in Colombia due to founder effects. *Genome Medicine*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01035-9>
- Aguillon, D., Vila-Castelar, C., Chen, Y., Su, Y., Chen, K., Hansson, O., Dage, J. L., Janelidze, S., Zetterberg, H., Baena, A. Y., Gómez-Henck, C., Fox-Fuller, J. T., Sanchez, J. S., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Blennow, K., Reiman, E. R., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2021). Associations between plasma p-tau217, in vivo brain pathology and cognition in individuals with autosomal-dominant Alzheimer's disease: Findings from the Colombia-Boston (COLBOS) biomarker study. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S5), e056260. <https://doi.org/10.1002/alz.056260>
- Aguirre-Acevedo, D. C., Lopera, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Giraldo, M., Bangdiwala, S. I., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Langbaum, J. B., Quiroz, Y. T., y Jaimes, F. (2016). Cognitive decline in a colombian kindred with autosomal dominant Alzheimer disease: A retrospective cohort study. *JAMA Neurology*, 73(4), 431–438. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4851>
- Aisen, P. S., Petersen, R. C., Donohue, M. C., Gamst, A., Raman, R., Thomas, R. G., Walter, S., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Beckett, L. A., Jack, C. R., Jr, Jagust, W., Toga, A. W., Saykin, A. J., Morris, J. C., Green, R. C., Weiner, M. W., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: Progress and plans. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 6(3), 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.006>
- Arango-Lasprilla, J. C., Cuetos, F., Valencia, C., Uribe, C., y Lopera, F. (2007). Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(8), 892–900. <https://doi.org/10.1080/13803390601174151>
- Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Paredilla-Delgado, E., Artola, A., ... Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: A case report. *Nature Medicine*, 25(11), 1680–1683. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3>
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., Arcos, M., Murcia, C., Arango-Viana, J. C., Ossa, J., Goate, A., y Kosik, K. S. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by

- the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 515-28. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00041-4)
- Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., y Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(4), 213–227. <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>
- Bobes, M. A., García, Y. F., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Galán, L., Vega, M., Trujillo, N., Valdes-Sosa, M., y Valdes-Sosa, P. (2010). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Human Brain Mapping*, 31(2), 247–265. <https://doi.org/10.1002/hbm.20861>
- Brookmeyer, R., Gray, S., y Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health*, 88(9), 1337–1342. <https://doi.org/10.2105/ajph.88.9.1337>
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., y Salinas, M. (1987). Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Médica Colombiana*, 12(2), 55-61. https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/20315/1/LoperaFrancisco_1987_DescripcionFamiliaDemencia.pdf
- Cuetos, F., Arango-Lasprilla, J. C., Uribe, C., Valencia, C., y Lopera, F. (2007). Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 433–439. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070609>
- Cuetos, F., Martínez, T., Martínez, C., Izura, C., y Ellis, A. W.. (2003). Lexical processing in Spanish patients with probable Alzheimer's disease. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 17(3), 549–561. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(03\)00169-1](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(03)00169-1)
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., Langbaum, J. B., Ayutyanont, N., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W., Mo, H., Lopez, L., Moreno, S., Acosta-Baena, N., Giraldo, M., Garcia, G., Reiman, R. A., Huentelman, M. J., Kosik, K. S., ... Reiman, E. M. (2012). Flortetapir PET analysis of amyloid- β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: A cross-sectional study. *Lancet. Neurology*, 11(12), 1057–1065. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70227-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70227-2)
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gutierrez Gomez, M., Langois, C. M., Langbaum, J. B., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W., Ayutyanont, N., Lopez, L., Moreno, S., Muñoz, C., Tirado, V., Acosta-Baena, N., Fagan, A. M., Giraldo, M., Garcia, G., Huentelman, M. J., ... Reiman, E. M. (2015). Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional Study. *JAMA Neurology*, 72(3), 316–324. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3314>
- Genentech, Inc. (2022). A Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study in Preclinical PSEN1 E280A Mutation Carriers Randomized to Crenezumab or Placebo, and in Non-Randomized, Placebo-Treated Non-Carriers From the Same Kindred, to Evaluate the Efficacy and Safety of Crenezumab in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease. Report NCT01998841. https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/41/NCT01998841/Prot_000.pdf
- Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeblerlein, S. B., Holtzman,

- D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., y Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet. Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jonsson, T., Atwal, J. K., Steinberg, S., Snaedal, J., Jonsson, P. V., Bjornsson, S., Stefansson, H., Sulem, P., Gudbjartsson, D., Maloney, J., Hoyte, K., Gustafson, A., Liu, Y., Lu, Y., Bhangale, T., Graham, R. R., Huttenlocher, J., Bjornsdottir, G., Andreassen, O. A., Jönsson, E. G., ... Stefansson, K. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*, 488(7409), 96–99. <https://doi.org/10.1038/nature11283>
- Lalli, M. A., Cox, H. C., Arcila, M. L., Cadavid, L., Moreno, S., Garcia, G., Madrigal, L., Reiman, E. M., Arcos-Burgos, M., Bedoya, G., Brunkow, M. E., Glusman, G., Roach, J. C., Hood, L., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2014). Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(5 Suppl), S277–S283.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.005>
- Le Guen, Y., Belloy, M. E., Grenier-Boley, B., de Rojas, I., Castillo-Morales, A., Jansen, I., Nicolas, A., Bellenguez, C., Dalmasso, C., Küçükali, F., Eger, S. J., Rasmussen, K. L., Thomassen, J. Q., Deleuze, J. F., He, Z., Napolioni, V., Amouyel, P., Jessen, F., Kehoe, P. G., van Duijn, C., ... Rujescu, D. (2022). Association of rare APOE missense variants V236E and R251G with risk of Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 79(7), 652–663. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1166>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 390(10113), 2673-734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 396(10248), 413-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Lopera, F., Arcos, M., Madrigal, L., Kosik, K., Cornejo, W., y Ossa, J. (1994). Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 10, 173-187.
- Lopera, F., Ardilla, A., Martínez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., Arango-Lasprilla, J. C., Hincapié, L., Arcos-Burgos, M., Ossa, J. E., Behrens, I. M., Norton, J., Lendon, C., Goate, A. M., Ruiz-Linares, A., Rosselli, M., y Kosik, K. S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1

- mutation. *JAMA*, 277(10), 793–799.
- Lopera, F., Marino, C., Chandradas, A. S., O'Hare, M., Villalba-Moreno, N. D., Aguillon, D., Baena, A., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Chmielewska, N., Oliveira, G. M., Littau, J. L., Hartmann, K., Park, K., Krasemann, S., Glatzel, M., Schoemaker, D., Gonzalez-Buendia, L., Delgado-Tirado, S., ... Quiroz, Y. T. (2023). Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine*, 29(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., Lopera, F., y Della Sala, S. (2010). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*, 133(9), 2702–2713. <https://doi.org/10.1093/brain/awq148>.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G-C., Wu, Y-T., y Prina, M. Word. (2015). Alzheimer Report. (2015). World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>
- Quiroz, Y. T., Sperling, R. A., Norton, D. J., Baena, A., Arboleda-Velasquez, J. F., Cosio, D., Schultz, A., Lapoint, M., Guzman-Velez, E., Miller, J. B., Kim, L. A., Chen, K., Tariot, P. N., Lopera, F., Reiman, E. M., y Johnson, K. A. (2018). Association between amyloid and tau accumulation in young adults with autosomal dominant Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 75(5), 548–556. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4907>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., y van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Xiao, X., Liu, H., Liu, X., Zhang, W., Zhang, S., y Jiao, B. (2021). APP, PSEN1, and PSEN2 variants in Alzheimer's disease: Systematic re-evaluation according to ACMG guidelines. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 695808. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.695808>