

E**El Pensamiento Científico de Francisco Javier Lopera Restrepo
(10 de junio de 1951-10 de septiembre de 2024)**

David A. Pineda-Salazar

Profesor de Neurología y Neuropsicología. Grupo Neuropsicología y Conducta (GRUNECO).
Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.

Nota del Autor

David A. Pineda Salazar  <https://orcid.org/0000-0002-1080-4796>

David A. Pineda Salazar  https://scholar.google.com/citations?hl=es&user=OP6A6A8AAAAJ&view_op=list_works

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a David A. Pineda Salazar.
Vía Pantanillo Km 9, Parcelación Las Camelias, Casa 13. El retiro, Antioquia, Colombia. Correo electrónico: david.pineda@usbmed.edu.com, dapinedasas@gmail.com

Resumen

Francisco Javier Lopera Restrepo fue un científico de las neurociencias colombianas, de Latinoamérica y del mundo, quien dedicó su vida a la investigación de la Enfermedad de Alzheimer (EA), con aportes extraordinarios en relación con su causa genética, relacionada con mutaciones puntuales, como la variante E280A en presenilina 1 (PSEN1), en el cromosoma 14. También postuló la teoría de los genes protectores, que generarían resistencia para la aparición de la enfermedad (EA) y resiliencia para lograr un envejecimiento exitoso, a pesar de poseer las alteraciones biológicas propias del trastorno. Sus investigaciones fueron orientadas por un riguroso pensamiento naturalista sin romanticismos idealistas.

Palabras claves: Alzheimer, Francisco Lopera, genética, E280A, PSEN1

The Scientific Thought of Francisco Javier Lopera Restrepo (June 10, 1951 – September 10, 2024)

Abstract

Francisco Javier Lopera Restrepo was a scientist of Colombian, Latin American, and worldwide neurosciences, who dedicated his entire life to research Alzheimer's disease (AD), with extraordinary contributions, related to a genetic cause, especially the E280A Presenilin 1 (PSEN1) mutation, in chromosome 14. Also, he proposed the protector genes theory, which would generate resistance against AD and the resilience of successful elderly, instead of having biological markers related to the disease. His research was oriented by a rigorous naturalistic thought without idealistic romanticism.

Keywords: Alzheimer, Francisco Lopera, genetic, E280A, PSEN1

**El Pensamiento Científico de Francisco Javier Lopera Restrepo
(10 de junio de 1951-10 de septiembre de 2024)**

El mar, Madre, ¿qué tan lejos está el mar? Madre, ¿qué tan hondo es el mar? Fueron los primeros interrogantes de Francisco, el niño curioso, que daba sus primeros pasos, asombrado por todas las maravillas de la portentosa naturaleza que lo rodeaba. Había nacido en un apartado y agreste rincón de la geografía colombiana, fundado en el siglo XVIII por mineros: Aragón, corregimiento de Santa Rosa de Osos, al norte del departamento de Antioquia, a orillas del Río Grande. Por eso Francisco Javier Lopera Restrepo fue arropado con el honroso gentilicio de *Santarrosano de Aragón*. Un toponímico que, con sus blasones y heráldicas, en épocas pretéritas, le hubiera conferido un aura resplandeciente de cortesano y aristócrata. Pero no, todo fue humildad de campesinos, rodeado por las montañas andinas de las cordilleras colombianas, los páramos cubiertos por la neblina al amanecer.

El hijo de Blanca Elena y Luis Emilio vio la luz un 10 de junio de 1951. Era el 4º hijo de Blanca Elena Restrepo. Fue el mayor de los varones, un miembro más de una típica familia campesina antioqueña de 13 hermanos. Aragón era un caserío de 700 habitantes inmerso en la bruma boscosa de las montañas antioqueñas, inundado por el ensordecedor concierto de los silbos de las mirlas, el canto gutural, ronco, grave y persistente de los barranqueros, la alaraca resonante de las guacharacas -las saltarinas pavas de monte-, y los estrepitosos chillidos entrecortados de las parejas de alcaravanes en los carrizales pantanosos del río. A más de 2600 metros sobre el nivel del mar, aquel páramo dormitaba arropado por el celaje y el frío, inmersos en el olor dulzón de los trapiches y del café recién tostado en el horno de leña por las mañanas. Los sonidos, los aromas y el abrigo del campo exuberante del trópico. A pesar de las temperaturas tan bajas, no caía nieve, sólo heladas que tapizaban con granizo las huertas y acababan con los cultivos de papa y las hortalizas, en la época de clima seco. Durante los meses de lluvias persistentes y torrenciales, las quebradas y el río se embravecían, produciendo rugidos de fieras desatadas, entonces llegaban las crecientes, llevándose en lodo todo lo que se interponía al caudaloso aluvión, incluyendo los corrales llenos de animales de engorde. De un día para otro llegaba la ruina y la desolación a las familias. A empezar de nuevo, en la brega para sobrellevar la pobreza, superando la desgracia. *«Esa es la naturaleza. La clave del conocimiento está en observar y entender a la naturaleza. La naturaleza te proporciona la dicha y la tristeza. La naturaleza sólo tiene la intención de garantizar la vida, incluyendo también la muerte. Todo es parte de una multiplicidad de formas y elementos fascinantes, que hay que saber leer»*, expresaba Lopera en sus profundas reflexiones, con un brillo de asombro en la mirada. En esa forja del trabajo del campesino, Francisco Javier heredó de su madre la bondad, la tranquilidad y la inclinación a servir a los demás; y de su padre la constancia, el espíritu emprendedor, la honradez y la lealtad.

Por esa impronta de su infancia, disfrutaba la vida del campo, haciendo las largas caminatas rurales, entre las matas de café y los cañaduzales, buscando las familias con Alzheimer familiar precoz, en los municipios del norte de Antioquia. Francisco Javier Lopera Restrepo era un naturalista esencial, sin romanticismos idealistas, aceptaba las leyes naturales como el fundamento principal de las ciencias. *«Hay que leer la naturaleza para entenderla y para imitarla. La naturaleza crea la enfermedad, pero también inventa en sí misma la cura»*.

El Doctor Francisco Javier Lopera Restrepo falleció el martes 10 de septiembre de 2024 en su apacible casa finca, *Monte Delfos*. En la solariega y amplia vivienda estaba situada en la parte alta de uno de los cerros que rodean el corregimiento de San Antonio de Prado, al sur de la ciudad de Medellín, en el departamento de Antioquia, Colombia. La causa de su muerte fue un agresivo melanoma, el cual hizo metástasis al cerebro en menos de tres meses. El nombre de su casa era una referencia a lo que él consideraba el sitio más hermoso del mundo en Grecia: las ruinas del oráculo de Delfos, en la cima de un cerro, rodeado de montañas. La misma sensación de maravilla que sintió cuando visitó esas ruinas de aquel antiguo templo de la sabiduría en Grecia, fue la que lo llevó a construir su casa en ese cerro, rodeado de lomas, del área rural de Medellín. El nombre de su casa también hacía referencia a su trabajo inicial en las ciencias humanas de la introspección y la interpretación subjetiva: el oráculo que dio origen a los mitos del rey Edipo, uno de los paradigmas más fuertes del psicoanálisis. En sus años de estudiantes de medicina fue monitor de filosofía y psicología en la facultad de ciencias sociales. Este trabajo de ayudante académico le permitió entrar en contacto con el psicoanalista Juan Fernando Pérez y el profesor Joel Otero. Con la orientación de estos docentes se convirtió en un ferviente y apasionado estudioso de las teorías de Freud. Con esa exaltación intelectual, con una argumentación jacobina, asumió una memorable exposición en el Círculo de Psicoanálisis de Medellín, *el juicio a Watson*. Fue un discurso muy crítico en contra del riguroso trabajo metodológico de uno de los pioneros de la psicología de la conducta. Más tarde llegó el desencanto por las explicaciones interpretativas del psicoanálisis. «*No hay manera de romper la tautología*», dijo Lopera, al distanciarse del psicoanálisis y elegir el camino de las neurociencias. «*De toda mi vida académica sólo me arrepiento de una cosa, haber sido tan irrespetuoso y duro, por pura ignorancia, con John Broadus Watson y su riguroso trabajo científico en la psicología de la conducta. Cuando se es joven y faltan conocimientos, realmente uno es muy imprudente*».

Guiado por uno de sus aforismos motivadores existenciales: «*nada es imposible si uno quiere*», pasó de estudiar en una pequeña escuela rural de Aragón a hacer el tercer grado en una amplia institución pública del municipio de Yarumal – Antioquia, luego pasó al seminario de Santa Rosa de Osos – Antioquia, y culminó su bachillerato en el Colegio San Carlos de Medellín. Fue siempre un estudiante sobresaliente y muy disciplinado. Consideraba que «*cualquier actividad diferente a la lectura y al estudio es una perdedera de tiempo*». Por esa razón no fue aficionado a ningún deporte, no entendía el apasionado fanatismo de sus congéneres por andar correteando y tirando patadas detrás de una pelota de cuero o, peor aún, de sentarse, bajo el picante resplandor del sol, en unas duras graderías de cemento, durante toda la tarde, viendo partidos de fútbol, enfrascados en discusiones intransigentes y agresivas, sobre si determinada jugada fue gol o no. Muy pocas veces participó de las reuniones para sentarse en grupo de amigos frente a un televisor a ver algún partido de cualquier campeonato nacional o internacional; cuando lo hizo fue casi por pura gentileza, o cortesía, o vergüenza, para no desairar la amistad, pues se le notaba distraído y silencioso, mientras el resto gritaba, o saltaba, o celebraba en abrazos delirantes, o insultaba a los árbitros frente a la pantalla. Una de esas veces fue en Bogotá, en el aristocrático Jockey Club, el 29 de julio de 2001, cuando Colombia le ganó la copa América de fútbol a México, lo cual coincidió con la celebración de un evento de Neurología, al cual había sido invitado.

Sin embargo, desde sus estudios en el seminario de Santa Rosa de Osos, le encantaba nadar. «*Cuando se nada, sólo se puede hacer una cosa adicional: pensar. Eso ayuda a organizar*

lo que uno ha estudiado, es como leer de nuevo». Además, aprendió a cocinar y gozaba mucho hacerlo. «Aprendí a cocinar porque me gusta mucho comer, y si uno sabe cocinar puede comer lo que quiera y cuando quiera». Con sus hermanas mayores aprendió a leer y también a bailar, actividad que disfrutaba con mucho regocijo; por eso, con bastante frecuencia, muchas de las reuniones de trabajo científico en su casa terminaban en celebraciones bailables. «El baile es muy bueno para hacer ejercicio físico, para establecer relaciones sociales y para la memoria», le explicaba a los pacientes y a los colegas. Al terminar la secundaria, obtuvo su ingreso a la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia con el 2º mejor examen de su cohorte. «Considero que pasar a medicina en la universidad de Antioquia fue mi mayor logro como estudiante».

Le gustaba discutir con su mentor, el doctor Alfredo Ardila, cada vez que tenía oportunidad de compartir con él en cualquier encuentro casual, acerca de las hipótesis de la evolución del universo. Ese asunto de la explosión de la materia absoluta, oscura y anérgica, *el big bang*, el estallido que dio origen a la vía láctea y a las demás galaxias, el universo inabarcable, que continúa expandiéndose, mientras el tiempo cósmico se contrae, de eso hace más de 4.600 millones años, la actividad volcánica y le gestión de los elementos minerales, durante 1.000 millones de años; de repente, el surgimiento de la vida unicelular y después los seres vivos pluricelulares, hace apenas 3.000 millones de años, hasta la aparición del homo sapiens, hace sólo 100.000 a 150.000 años, cuyo cerebro evolucionado, por razones todavía motivo de enardecidos debates, creó el lenguaje: la representación de la realidad, usando la abstracción de los signos lingüísticos: unos singulares sonidos producidos por la boca, los cuales son seleccionados por cada conglomerado social hablante, para dales significados específicos. En algún momento luminoso, el mono sabio adquiere la consciencia del tiempo, la secuencialidad de los eventos, incluyendo el suceso irreversible y definitivo de la muerte, de lo efímero de la existencia; entonces, inventa una forma fascinante de volver eterno su paso por la vida: la escritura y la lectura, apenas hace 5.000 años. *«Los siete días de Dios, en el último segundo de la evolución»*, así llamaban a estas conversaciones.

Durante más de 45 años de su vida los dedicó a la docencia y a la investigación en la universidad de Antioquia. Empezó como ayudante de laboratorio de biología y como monitor de filosofía y psicoanálisis, cuando era apenas un estudiante de sexto semestre de medicina. Obtuvo su diploma de médico general en 1979. Se especializó en neurología clínica en la universidad de Antioquia, entre 1981 y 1984. Sustento un meritorio trabajo de grado titulado: *Características neurolingüísticas de las afasias en Colombia*, el cual estuvo orientado por su mentor el Doctor Alfredo Ardila. De esta investigación derivó su primer libro científico: *El Lenguaje*, publicado por editorial prensa creativa, en 1987 (Bustamante et al., 1987). Hizo un posgrado en neuropsicología infantil en la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica. A su regreso se reintegró a la Universidad de Antioquia como docente investigador de neurología, oficio que desempeñó con dedicación absoluta hasta un mes antes de su fallecimiento. *«Uno se jubila para hacer lo que le gusta, yo estoy haciendo lo que me gusta, que es investigar, luego no tengo necesidad de jubilarme»*. Estuvo de jefe del posgrado de neurología de la universidad de Antioquia por poco menos de un par de años, a principios de la década de los 90; renunció de forma irrevocable, a pesar de los ruegos del decano y el director de posgrados, alegando que *«Mi pasión es la investigación, no me veo compitiendo en una carrera de administración docente»*.

Creo el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) en 1993, para dedicarse de lleno a la investigación. Su trabajo principal se enfocó en el estudio de la genealogía más extensa del mundo sobre la enfermedad de Alzheimer familiar precoz (Lopera et al., 1994). Mientras aprendía tardíamente a conducir, en un viejo campero Carpati Aro, modelo 1980, color verde militar, propiedad de uno de los neurólogos jóvenes recién egresado – el doctor William Cornejo-, a trompicones, a zancadas, sacudones y zumbidos del embrague mal desenganchado por la impericia, recorría las carreteras destapadas y los lodazales de las veredas del norte de Antioquia. De Santa Rosa a Yarumal, de ahí a Entreríos, después a Belmira, subiendo por cerros escarpados, bajando hasta las cañadas, atravesando quebradas, aplastando el pasto crecido de los potreros. Dibujaba con líneas los enlaces entre las familias de uno y otro sitio. Los afectados con los síntomas tempranos de la pérdida de la memoria, la enfermedad familiar del olvido, rellenado con negro los círculos, si eran mujeres, o los cuadrados, si eran hombres. Los no afectados eran representados por círculos y cuadrados que se dejaban sin relleno. Poco a poco se iba descubriendo que había afectados (formas geométricas rellenas) en todas las generaciones, aunque no hubiese consanguinidad. En esa época la ciencia neurológica etiquetaba esta enfermedad como la demencia tipo Alzheimer precoz. Las extensas genealogías requerían varias hojas dobles de papel tamaño oficio cuadriculado, que debían pegarse con cinta adhesiva transparente, al retorno de las fatigantes correrías. *«Esto responde a una transmisión mendeliana dominante»*, sentenció el genetista Mauricio Arcos-Burgos, al observar una de las genealogías extendida sobre el piso, *«y la penetrancia es completa, debe ser una de las mutaciones de APP en el cromosoma 21»*, dictaminó con una cierta seguridad superior, que se nos antojaba algo arrogante, pero que no podíamos contradecir, dada la falta de formación en esa recién rescatada ciencia de la genética humana de poblaciones.

Ese mismo año, Francisco Lopera consigue establecer un proyecto de cooperación con el doctor Keneth Kosic -en ese entonces profesor de la Universidad de Harvard-, para la secuenciación de la mutación del gen causante de esta forma de enfermedad de Alzheimer precoz. Sorpresivamente, se encontró que el desequilibrio de ligamiento estaba en una región del cromosoma 14. Se secuenció la llamada mutación paisa, E280A en presenilina1 (PSEN1). La probable actividad anómala de la enzima gamma secretasa producía un corte inadecuado de la proteína beta amiloide, generando el depósito de oligómeros en el espacio sináptico extracelular (Lopera et al., 1997).

Su mayor aporte a las neurociencias de las enfermedades neurodegenerativas fue el concepto de los genes protectores contra la enfermedad de Alzheimer. Al hacer el seguimiento de los pacientes con la mutación E280A en PSEN1 durante 30 años, pudo descubrir a 3 pacientes, quienes tenían la mutación deletérea para sufrir la enfermedad de Alzheimer precoz antes de los 50 años; sin embargo, estos pacientes pasaban los 70 años y no presentaban síntomas de la enfermedad. El estudio del genoma de estos casos comprobó la presencia de unas mutaciones que los protegió durante más de 20 años (Arboleda-Velásquez, et al., 2019; Lopera, et al., 2023; Quiroz, et al., 2024). Esta innovadora teoría le mereció el premio *Potankim* de la Academia Americana de Neurología 2024. *«La naturaleza creó la enfermedad, pero también inventó la cura, a través de unas variantes genéticas en estos pacientes afortunados»*, afirmo, a modo de explicación sencilla, en el discurso de agradecimiento, al recibir el premio, y rechazando la versión periodística, según la cual él habría inventado la cura de la enfermedad de Alzheimer. *«No he inventado nada, la naturaleza lo hizo»*, concluyó con su inveterada y tranquila humildad.

Por la labor exitosa de su fructífera vida como docente investigador el Doctor Francisco Lopera recibió el premio Príncipe de Asturias al desarrollo científico y la investigación (2006), El premio canadiense al Gran Reto (2012), El premio de la fundación MetLife a la investigación médica (2014). Además de los Premios a la Investigación Universidad de Antioquia (2004, 2011), también fue Doctorado Honoris Causa en Ciencias Naturales de la Universidad Simón Bolívar de Barranquilla (2014). Asimismo, recibió el *Escudo de Antioquia*, categoría oro en el año 2023. Su última distinción en vida fue el *Nutabe de Oro* como santarrosano ilustre de Aragón, su tierra natal, entregado el 15 de agosto de 2024.

Queda el gran reto a las nuevas generaciones de seguir el monumental legado académico y de investigación que sembró el Doctor Francisco Javier Lopera en el GNA, una exitosa empresa de generación de conocimientos en neurociencias cognitivas a nivel mundial.

Referencias

- 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., Pardilla-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>
- Bustamante, J., Lopera, F., y Rojas, J., (1987). *El Lenguaje*. Editorial Prensa Creativa.
- Lopera, F., Arcos, M., Madrigal, L., Kosic, K., Cornejo, W., y Ossa, J. (1994) Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 10(4), 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., Chandahas, 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>
- Quiroz, Y. T., Aguillon, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Vasquez, D., Zuluaga, Y., Baena, A. Y., Madrigal, L., Hincapié, L., Sanchez, J. S., Langella, S., Posada-Duque, R., Littau, J. L., Villalba-Moreno, N. D., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Garcia, G., Kaplan, E., Rassi Vargas, S., Ossa, J. A., Valderrama-Carmona, P., ... Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE3 Christchurch Heterozygosity and Autosomal Dominant Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 390(23), 2156–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308583>