

Contribución de Francisco Lopera a la Ciencia: Un Vínculo entre la Investigación Clínica y Básica

Marlene Jimenez-Del-Rio y Carlos Velez-Pardo

Grupo de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia (UdeA). Medellín, Colombia.



Nota del Autor

Este artículo fue escrito en homenaje a la memoria del Dr. Francisco Lopera (1951-2024), con quien iniciamos nuestra experiencia como investigadores en neurociencias básicas en Medellín-Colombia (1997). Como fundador del Grupo de Neurociencias (GNA, 1993), líder del Servicio de Neurología, neurólogo, académico y científico, el Dr. Lopera fue un excelente inspirador, facilitador, profesional y una persona carismática, convirtiéndose en un apasionado y excepcional interlocutor y promotor entre el saber clínico y la ciencia básica. El Dr. Lopera fue coautor de más de 300 artículos, de los cuales, al menos 220 involucran la enfermedad de Alzheimer. Gracias a su generosidad, calidez, y humildad con el conocimiento, tuvimos el privilegio de publicar en colaboración, no menos de 25 artículos científicos, en un espacio de 28 años de tertulias académicas y discusiones inspiradoras. En este artículo, plasmamos sus aportes y vínculos científicos entre el área clínica y la investigación básica en nuestra área temática de enfermedades neurodegenerativas, neuroquímica, y biología molecular. Así mismo, resaltamos sus descubrimientos y como ese legado esperanzador ha impactado, trascendido y revolucionado el entendimiento de la enfermedad de Alzheimer familiar en la comunidad Nacional e Internacional. Compatible con su sueño de encontrar una “cura” para el Alzheimer, la Ciencia está cada vez más cerca de encontrar una solución terapéutica como nunca jamás se hubiese imaginado.

Marlene Jimenez-Del-Rio  <https://orcid.org/0000-0003-3477-2386>

Carlos Velez-Pardo  <https://orcid.org/0000-0002-0557-0411>

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencias (MinCiencias) y al Comité para el Desarrollo e Investigación (CODI) por la financiación de los proyectos de investigación; al Grupo de Neurociencias de Antioquia, que participo en todas las etapas de contacto y apoyo de donaciones de muestras biológicas procedentes de pacientes afectados; al área temática enfermedades neurodegenerativas, neuroquímica, y biología molecular, que participo en todas las etapas de investigación; a los pacientes por su interés en participar en los proyectos con sus donaciones, y a la memoria de Francisco Lopera por su inspiración y apoyo en la creación de nuestra área de Investigación.

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Marlene Jimenez-Del-Rio y Carlos Velez-Pardo, Profesores Titulares UdeA e Investigadores Sênior de Minciencias, Grupo de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (UdeA). Calle 70 No. 52-21 & Calle 62 # 52-59, Torre 1, Laboratorio

411/412, Sede de Investigación Universitaria, Medellín, Colombia. Correo electrónico:
marlene.jimenez@udea.edu.co, calberto.velez@udea.edu.co

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el primer trastorno neurodegenerativo progresivo que cursa con demencia afectando más de 55 millones de personas en el mundo. Desafortunadamente, ¡cada 3 segundos alguien desarrolla la EA en el planeta!, y se proyecta que alcanzara los 139 millones para el 2050. En Colombia, la situación tampoco es alentadora, pues se registra que aproximadamente 260.000 mil personas están afectadas por la enfermedad, convirtiéndose en un problema potencial de salud pública. El Dr. Francisco Lopera, en su larga carrera como médico Neurólogo Clínico, de la Universidad de Antioquia, contribuyó inmensamente en la investigación clínica y genética del Alzheimer tipo familiar. Además, logró vincular a la biología celular y molecular a los eventos ocurridos en los cerebros de pacientes portadores de PSEN1 E280A. Efectivamente, el Dr. Lopera, además de fundar el Grupo de Neurociencias de Antioquia ([GNA] 1993, <https://gna.org.co>), contribuyó al descubrimiento de la mutación “paisa” E280A en el gen de la presenilina 1 (1995), realizó por primera vez la caracterización clínica de la forma precoz de la enfermedad de Alzheimer en 5 extensas familias (1997), lideró el primer ensayo clínico de prevención con una vacuna (Crenezumab) contra la EA asociada a la mutación PSEN1 E280A (API-Colombia, 2012-2022), contribuyó a la identificación de 13 mutaciones, en APP (una), PSEN1 (once) y PSEN2 (una) en Colombia (2022), descubrió los genes de resistencia “Christchurch” R136S APOE en la Sra. Aliria (2019) y resiliencia H3447R Reelina en el Sr. J (2023). Como reconocimiento a estos descubrimientos, Francisco recibió el premio Potamkin, en su versión de 2024. Como autor o coautor, publicó más de 315 artículos en revistas internacionales indexadas (PubMed), de los cuales 215 artículos fueron relacionados con la EA, dejando una huella indeleble para la investigación en el Alzheimer familiar y otras áreas de la neurología a nivel nacional y mundial. Gracias a su generosidad, con el Dr. Lopera publicamos de forma conjunta 25 artículos científicos relacionados con EA, logramos obtener financiación de no menos de 15 proyectos, creamos un modelo in vitro de EAF, e inspiró nuestra aproximación experimental con nuevos y potenciales fármacos contra la EAF. Así como Melquiades en “Cien años de Soledad” curó la peste del olvido, causante de la pérdida de la memoria en Macondo, Francisco nos dejó, a los pacientes e investigadores, la esperanza de celebrar en un futuro no muy lejano la “reconquista de los recuerdos” para la enfermedad genética del olvido en Antioquia. A pesar de que hoy en día no se ha encontrado ninguna forma posible y definitiva para combatir esta dolencia neurológica, no hay duda alguna que en los próximos años la ciencia farmacéutica pondrá a disposición un medicamento para liberarnos de esta devastadora condición humana de nuestra pérdida de memoria.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Francisco Lopera, PSEN1 E280A, mutación paisa

Francisco Lopera's Contribution to Science: A Link between Clinical and Basic Research

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common progressive neurodegenerative disorder that leads to dementia. It affects more than 55 million people worldwide. Unfortunately, someone develops AD every three seconds, and this number is projected to reach 139 million by 2050. The

situation in Colombia is not encouraging either. It is estimated that approximately 260,000 Colombians have AD, which makes it a potential public health problem. Dr. Francisco Lopera has contributed immensely to the clinical and genetic research of familial Alzheimer's disease during his long career as a clinical neurologist at the University of Antioquia. Additionally, he linked cellular and molecular biology to events occurring in the brains of patients carrying PSEN1 E280A. Dr. Lopera founded the Neurosciences Group of Antioquia (GNA) in 1993 (<https://gna.org.co>), contributed to the discovery of the "paisa" E280A mutation in the presenilin 1 gene (1995), and performed the first clinical characterization of early-onset Alzheimer's disease in five extended families (1997). He led the first clinical prevention trial with a vaccine (Crenezumab) against Alzheimer's disease (AD) associated with the PSEN1 E280A mutation (API-Colombia, 2012–2022). Dr. Lopera contributed to identifying 13 mutations in APP (one), PSEN1 (eleven), and PSEN2 (one) in Colombia (2022). He discovered the "Christchurch" R136S APOE resistance gene in Mrs. Aliria (2019) and the H3447R Reelin resilience gene in Mr. J (2023). For these discoveries, Francisco received the 2024 Potemkin Award. He has published more than 215 articles in international, indexed journals (PubMed), 215 of which are related to AD. His work has left an indelible mark on familial Alzheimer's research and other areas of neurology, both nationally and worldwide. Thanks to Dr. Lopera's generosity, we jointly published 25 scientific articles related to Alzheimer's disease (AD), obtained funding for 15 projects, created an in vitro model of early-onset Alzheimer's disease (EOAD), and inspired our experimental approach with new and potential drugs against EOAD. Just as Melquiades in *One Hundred Years of Solitude* cured the plague of forgetfulness that caused memory loss in Macondo, Dr. Lopera gave us, patients and researchers alike, hope that we will soon conquer the genetic disease of forgetfulness in Antioquia. Although no definitive way to combat this neurological ailment has been found to this day, there is no doubt that pharmaceutical science will make a drug available in the next few years to free us from this devastating memory loss condition.

Keywords: Alzheimer's disease, Francisco Lopera, PSEN1 E280A, "paisa" mutation

Contribución de Francisco Lopera a la Ciencia: Un Vínculo entre la Investigación Clínica y Básica

Breve Historia

Para el año 1997, fecha de nuestra vinculación a la Universidad de Antioquia, el Dr. Francisco Lopera, Coordinador del Grupo de Neurociencias y jefe del Servicio de Neurología Clínica, ya había participado junto con otros investigadores nacionales e internacionales en una investigación que conllevó al descubrimiento de la estructura y de seis nuevas mutaciones en el gen presenilina 1 (S182) en 1995, entre estas la famosa mutación “paisa” PSEN1 E280A. Este hallazgo nos permitió visualizar una grande oportunidad de ser partícipes de ese incipiente pero ambicioso y en crecimiento “Grupo de Neurociencias de Antioquia-GNA”. Gracias a su carisma, a su personalidad, a su talento profesional, y su compromiso con sus pacientes, nos hizo partícipes de su sueño de “encontrar una cura para el Alzheimer”, o si no se encontraba, que al menos se logrará comprender las bases celulares y moleculares del Alzheimer. Hoy, después de 28 años de vinculación al grupo, podríamos asegurar que, gracias a su interés por cumplir aquel sueño de encontrar una “cura” para el Alzheimer, el Dr. Lopera, o cariñosamente, Francisco logró influir en el desarrollo de la biología celular y molecular del “Alzheimer”. No solo eso. Francisco proporcionó, como nadie antes lo había hecho, la prueba viviente y molecular que el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) se puede retrasar 30 años y, por lo tanto, al menos teóricamente, se podría afirmar que se tiene una “cura” para el Alzheimer. Este artículo tiene como propósito ofrecerle un homenaje como científico, destacando sus aportes en la biología celular y molecular, en dos momentos: sus primeros aportes científicos (1995-2000), y sus más recientes (2019-2024), creando un vínculo entre la investigación clínica y la básica.

Un inicio: El descubrimiento de la PSEN1 E280A e Impacto en los primeros Proyectos de Investigación Básica

La publicación de 1995 titulada “*The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families*” con coautoría de Francisco (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995) reporta por primera vez la mutación E280A, la cual resulta de un cambio de un ácido glutámico (E, Glu) por una alanina (A, Ala) en el codón 280 en el gen de la *presenilina1* (*PS1* o *PSEN1*). Este descubrimiento marcó un primer hito en la ciencia nacional y mundial del Alzheimer. Para esa época, ya se tenía conocimiento de la naturaleza (secuencia proteica) de un fragmento de proteína nombrada como amiloide-beta (A β) (Glennner y Wong, 1984; Masters et al., 1985), y que mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (amyloid precursor protein [APP], por su sigla en inglés) inducía un acúmulo anormal de la A β en el cerebro humano (Chartier-Harlin et al., 1991; Goate et al., 1991; Murrell et al., 1991). Esta fue, de hecho, la primera prueba que definía la causa molecular de la enfermedad de Alzheimer (EA). Con base en estas observaciones, se formuló la hipótesis de la cascada de la beta amiloide (Hardy y Higgins, 1992), y se postuló que su depósito cerebral era un evento central en la EA (Hardy y Allsop, 1991). Con estas publicaciones y el descubrimiento de la mutación en PSEN1 E280A y además mutaciones en el gen *PSEN2* (Levy-Lahad et al., 1995) se completaba el panorama del conocimiento que se tenía hasta ese momento del Alzheimer. Es de anotar que actualmente, ese “panorama” es mucho más complejo, pero para nuestros inicios, solo había una hipótesis aceptada y mutaciones en tres genes causales (*APP*,

PSEN1, *PSEN2*) de la EA. Curiosamente en el año 1987, Cornejo y colaboradores publicaron un artículo en la revista *Acta Medica Colombiana*, donde por primera vez “se presenta una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. Se estudió desde el punto de vista neurológico, neuropsicológico y paraclínico al paciente índice y a uno de sus hermanos enfermos. Se evaluaron igualmente los integrantes de mayor edad de la familia” (Cornejo et al., 1987). Estos hallazgos se confirmaron posteriormente en el año 1994, donde Lopera y colaboradores “estudiaron tres pacientes con demencia tipo Alzheimer y con antecedentes de demencia familiar procedentes de Yarumal, Belmira y Canoas” (Lopera et al., 1994). Estos hallazgos fueron los primeros indicios clínicos, reportados en el idioma español, que la demencia tipo Alzheimer era hereditaria, y que se presentaba en algunos pueblos de Antioquia-Colombia. Desafortunadamente, los artículos cayeron en el olvido, o muy poco se mencionaban en la literatura mundial. Para finales del año 1997, Francisco junto a otros investigadores, en estudios de cerebros post mortem de pacientes con *PSEN1* E280A, reportaron abundantes placas de A β 42, asociada a distrofia de neuritas y de la glía reactiva en distintas regiones cerebrales (Lemere et al., 1996). Posteriormente, se describieron las características clínicas de la EA de aparición precoz en 5 familias con la mutación E280A en *PSEN1* (Lopera et al., 1997). En general, éste era el estado del conocimiento clínico, genético y molecular de la EA familiar (EAF) para finales de los años 90's. En complicidad con Francisco, y sus invitaciones a participar en las actividades académicas del día jueves (7:00 a.m.) en la Facultad de Medicina, actividades de análisis clínico-patológicas, en el Servicio de Neurología Clínica del Hospital San Vicente de Paul (hoy Fundación), en horas muy tempranas del día viernes (6:30 a.m.), y nuestras constantes reuniones informales (en cafetería), se logró estructurar un primer proyecto de investigación titulado: “Estudio de la pérdida neuronal en cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer portadores de la mutación E280A”, financiado por el “Comité para la investigación y desarrollo -CODI” en 1998. Para ese mismo año, en coautoría con Francisco, publicamos el artículo “Familial Alzheimer's disease: Oxidative stress, β -amyloid, presenilins y cell death” (Velez-Pardo et al., 1998), donde quedaban establecidas las bases teóricas de los eventos moleculares que posiblemente ocurrían por la interacción de A β -*PSEN1* E280A causantes de estrés oxidativo (EO) en la EAF, y que sirvió como argumento y plataforma conceptual-experimental durante las casi tres décadas de nuestra investigación. El término EO, constantemente referido por nosotros en el grupo, se define como “un desequilibrio transitorio o crónico entre agentes oxidantes y antioxidantes (enzimáticos o no enzimáticos) a favor de los oxidantes, lo que provoca una alteración de la señalización celular y/o daños moleculares” en la EA. Para finales de la década del 2000, habíamos publicado no solo artículos relacionados con la EAF (Ávila-Gomez et al., 2008; Garcia-Ospina et al., 2003; Velez-Pardo et al., 2000; 2001; Velez-Pardo et al., 2004), sino también relacionados con la enfermedad de Parkinson ([EP], Jimenez Del Rio et al., 2004), y con la Enfermedad de Wilson ([EW], Velez-Pardo et al., 2002). De hecho, con su previo conocimiento clínico en la EW (Uribe y Lopera, 1985), logramos descubrir la mutación T1232P generada de una sustitución de una treonina (T, Thr) por una prolina (P, Pro) en el codón 1232 del gen *ATP-7B*, que codifica para una proteína ATPasa tipo P transportadora del ion cobre, causante de un trastorno autosómico recesivo por alteraciones del metabolismo del ion cobre en el hígado con compromiso neurológico y neuropsiquiátrico, en seis miembros de tres familias colombianas no emparentadas (Velez-Pardo et al., 2004). Este trabajo aportó nuevo conocimiento molecular de los factores genéticos causales de la EW.

Crenezumab y el Descubrimiento de la Resistencia y la Resiliencia a la Enfermedad de Alzheimer Familiar: Investigación Clínica-Molecular

Francisco, reconocido en el ámbito mundial del Alzheimer, recibió en el año 2012 financiación por parte del Instituto Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, del Instituto Banner de Alzheimer en Arizona, y del centro de investigación Genentech de la farmacéutica Roche en California, para investigar los efectos de la vacuna Crenezumab (inmunización pasiva) en sujetos preclínicos con la mutación PSEN1 E280A (ClinicalTrials.gov [ID NCT01998841]). La vacuna consistía en un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el fragmento A β 1-15 que usa un isotipo IgG4 para reducir los agregados neurotóxicos de A β (Plotkin y Cashman, 2020). Este primer ensayo clínico de prevención del Alzheimer se conoce en el mundo como API-Colombia (Alzheimer Preventive Initiative, por sus siglas en inglés, <https://alzheimerspreventioninitiative.com/>; Fogarty International Center, 2012). A pesar de esta grande responsabilidad, la dinámica de las reuniones académicas y publicaciones no disminuyó. Por el contrario, se intensificaron los estudios clínicos para establecer una ventana de observación de la evolución de la EA entre sus etapas de inicio del deterioro cognitivo y su correlación con los depósitos del A β (Aguirre-Acevedo et al., 2016; Fleisher et al., 2012; Quiroz et al., 2015, 2018; Reiman et al., 2012; Vélez et al., 2013). Durante el periodo de 2019-2024, al menos cuatro avances científicos relacionados con API-Colombia son importantes de resaltar.

Primero, a pesar de que el estudio clínico junto con otros reveló que Crenezumab era una droga segura y eficaz (Ostrowitzki et al., 2022), el ensayo fue discontinuado por no alcanzar los objetivos primarios, principalmente, la vacuna no desaceleró el deterioro cognitivo (Hoffman, 2022). Paradójicamente, en el año 2019 y 2023, Francisco junto con el investigador Joseph Arboleda-Velasquez y la investigadora Yakeel Quiroz, identificaron dos personas (femenina) de 70 años y (masculino) de 67 años de edad, excluidas del ensayo, que a pesar de ser portadores de la mutación E280A, causante de un 100% de demencia tipo Alzheimer familiar, no presentaban deterioro cognitivo, como era lo esperado en pacientes con la mutación paísa, y que interesantemente, también eran portadoras de la variante Christchurch Arginina136Serina (R136S) en el gen APOE3 (Arboleda-Velasquez et al., 2019), y la variante Histidina3447Arginina (H3447R) en el gen de la Reelina (Lopera et al., 2023). Efectivamente, mientras que la señora Aliria Rosa Piedrahita de Villegas (Osterweil, 2002), poseedora de dos copias en su genoma con Christchurch R136S, mostró abundantes placas de A β y un número muy limitado de la proteína Tau, la cual es otra proteína clave en la neuropatología del Alzheimer; el señor J, con una sola copia de la mutación H3447R Reelina, reveló abundantes placas de A β y agregados de la proteína Tau en todas las regiones cerebrales, exceptuando la corteza entorrinal cerebral. En otras palabras, Francisco demostró que la señora Aliria era resistente y, el señor J. era resiliente, a la EAF retrasando la aparición de pérdida de la memoria por lo menos en 30 años. Como reconocimiento a estos descubrimientos, Francisco recibió el premio Potamkin 2024 (The Potamkin Prize, 2024). Actualmente, estos hallazgos han *revolucionado* la investigación en la EAF. Por una parte, han estimulado a la ciencia a cuestionar la validez de la hipótesis de la cascada del A β (Behl, 2024), que ha sido predominante desde su postulación en 1991, por 34 años (Daly et al., 2020), como la única causa del origen y desarrollo de la EA. Por otra parte, no solo han aportado información crítica en el entendimiento de la patología de la EAF (véase, por ejemplo, Quiroz et al., 2024; Sepulveda-Falla et al., 2022; Sun et al., 2024; Tran et al., 2025; Yi et al., 2024), sino también han dado un importante impulso en las investigaciones de terapias

experimentales para el tratamiento de EAF (v.gr., Günaydin et al., 2024; Marino et al., 2024; Nelson et al., 2023).

Segundo, Francisco siempre estuvo interesado en establecer un vínculo de investigación entre la clínica y básica y gracias a su comunicación directa, su excelente relación y su conocimiento de la evolución clínica de sus pacientes, nos permitió obtener células mesenquimales estromales (CME) de gelatina de Warthon de cordón umbilical, las cuales fueron transdiferenciadas directamente a neuronas colinérgicas (Mendivil-Perez, Velez-Pardo, Jimenez-Del-Rio, 2019), que son las neuronas principalmente afectadas en la EA (Fernández-Cabello et al., 2020; Mieling et al., 2023; Schmitz, et al., 2016). Asimismo, nos permitió obtener CME de sangre menstrual y de fibroblastos de biopsias de piel provenientes de pacientes con la mutación PSEN1 E280A. Esta oportunidad de tener acceso a este valiosísimo material biológico, nos proporcionó el ímpetu para proponer dos proyectos en conjunto al Ministerio de Ciencias (MinCiencias) y participar en Proyectos Internacionales, conocidos como: 1. “Estudio de iPSCs como modelo de la Enfermedad de Alzheimer Familiar: Implicaciones terapéuticas (MinCiencias, código 111565740786); 2. “Desarrollo de cultivos 3D de pacientes con Alzheimer PSEN1 E280A con aplicación en diseños terapéuticos” (MinCiencias, código 1115-807-62912); 3. “The complex interaction between Alzheimer drivers and aging” (National Institutes of Health, RO1 Award Number RF1AG062479). Como producto de estos proyectos colaborativos con investigadores nacionales e internacionales, se logró demostrar que las células nerviosas derivadas de células madre pluripotentes inducidas ([iPSCs], induced Pluripotent Stem Cells, por su sigla en inglés) obtenidas por la reprogramación de fibroblastos provenientes de los pacientes con la EAF PSEN1 E280A, revelaron un aumento en los niveles de A β y la pérdida del cromosoma Y (Mendivil-Perez, Velez-Pardo, Kosik et al., 2019; Soto-Mercado et al., 2020). Además, logramos obtener CME de sangre menstrual (Quintero-Espinosa et al., 2021). Tres años después, se logró evidenciar que las NC y los esferoides cerebrales PSEN1 E280A derivados de CME, de la fuente de cordón umbilical, de sangre menstrual, y de iPSCs eran neuropatológicamente equivalentes (Mendivil-Perez et al., 2023). Con esta demostración, se facilitó aún más la investigación, pues es bien sabido que las iPSCs son técnicamente difíciles de obtener y de mantener en cultivo, costosas de producir, y su diferenciación a NC toma no menos de 20 días; en comparación, las NC derivadas de CME de cordón umbilical o sangre menstrual toma tan solo 7 días (Mendivil-Perez, Velez-Pardo y Jimenez-Del-Rio, 2019; Soto-Mercado et al., 2020).

Tercero, Francisco con el rigor y disciplina que siempre lo caracterizó en el seguimiento clínico y genético de otras poblaciones afectadas con EA, le permitió identificar 13 mutaciones asociadas al gen de APP (1), PSEN1 (11) y PSEN2 (1) (Acosta-Uribe et al., 2022), demostrándose que la EA familiar en Colombia no solo era causada por la mutación E280A, sino también que otras alteraciones genéticas eran causales de la EAF. Después de haber escuchado su presentación académica reportando estos hallazgos, logramos en conjunto presentar un proyecto de investigación al Ministerio de Ciencias -MinCiencias en Colombia, titulado: “Diseño de una terapia combinada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer familiar con mutación en la presenilina 1, código 1115-844-67062). Este proyecto tenía como objetivos principales (i) revertir la mutación PSEN1 E280A en neuronas colinérgicas (NC) por el método de edición génica CRISPR Cas9 a NC silvestres en el gene PSEN1, para evaluar si la agregación intracelular del A β 42 desaparecía o disminuía en las NC editadas a silvestres; (ii) obtener NC con las mutaciones I143T, P117A, H163R, I416T por edición génica en el gene de la PSEN1,

para evaluar la agregación intracelular del A β 42 en las NC editadas; (iii) caracterizar fenotípicamente la 2da mutación más frecuente en Colombia, la I416T (Ramirez Aguilar et al., 2019). Para satisfacción de Francisco y de nuestro grupo de investigación, los objetivos se cumplieron. De hecho, se logró demostrar que la reversión génica de la mutación E280A a E280E (silvestre) en NC indujo la eliminación completa de la agregación del A β 42 intracelular en dichas células. Esta reversión génica constituye una potencial aproximación terapéutica para la EAF. Adicionalmente, demostramos que las NC con las mutaciones editadas PSEN1 I143T y P117A, pero no H163, inducen un gran acumulo intracelular de A β 42, muy similar al fenómeno observado en las NC que presentan la PSEN1 E280A (Soto-Mercado et al., 2020). La obtención de NC provenientes de pacientes con la mutación E280A e I416T facilitaron su caracterización y la recreación de la neuropatología de la EAF. Interesantemente, logramos demostrar que las NC mutadas provenientes de pacientes (E280A e I416T) (Gomez-Sequeda et al., 2023) y las NC editadas (I143T, P117A) reproducían la neuropatología de la EAF. Estos hallazgos nos permitieron concluir que, a excepción de la mutación H163R, las mutaciones son fenotípicamente equivalentes entre sí, y que probablemente la agregación y acúmulo de A β 42 intracelular es más importante en la neuropatología de la EAF que la agregación y depósito de A β 42 extracelular. Esta hipótesis ha sido ampliamente corroborada por otros investigadores (v.gr., Gallego Villarejo et al., 2022).

Finalmente, inspirados por su insistencia de descubrir un tratamiento para el EAF, y a partir de haber podido reproducir la neuropatología de la EAF PSEN1 en un modelo in vitro 2D en tan solo 11 días y en 3D (EC) en 4 días (Soto-Mercado et al., 2020), nuestro laboratorio ha demostrado que varios agentes de origen natural (epigallocatequina galato, melatonina, cannabinoide, CP55940 curcumina) o sintético/químico (minociclina, azul de metileno, ácido 4-fenilbutírico, tramiprosato, SP600125, sildenafil) podrían potencialmente ser utilizados como aproximación terapéutica en pacientes portadores de las variantes E280A e I416T (Giraldo-Berrio et al., 2024a,b; Gomez-Sequeda et al., 2024a,b; Soto-Mercado et al., 2021a,b; Soto-Mercado et al., 2024).

Es grato para nosotros traer a la memoria esa frase que Francisco, en un ambiente familiar y jocosos, solía decir: “quisiera ser recordado como alguien que hizo su tarea”. Efectivamente, no solo será recordado como quien la hizo, si no quien logro mucho más, dejando un legado para las futuras generaciones de médicos investigadores e investigadores de las ciencias básicas. Más aun, en un paralelo con el Dr. Alois Alzheimer (1864-1915), quien describió la enfermedad, y que lleva su nombre en reconocimiento de dos casos famosos: Augusta Deter (1907) (Alzheimer et al., 1995) y Johann F. (1911) (Graeber et al., 1997; Klünemann et al., 2002), el Dr. Francisco Lopera será recordado por descubrir los genes de resistencia en la Sra. Aliria (2019) y resiliencia en el Sr J. (2023) del Alzheimer asociado a la mutación PSEN1 E280A. Como autor o coautor, publicó más de 215 artículos en revistas internacionales indexadas, relacionadas con EA (PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), dejando su huella indeleble para la investigación en el Alzheimer familiar y otras áreas de la neurología a nivel nacional y mundial. Gracias a su generosidad, nuestro grupo de investigación publicó 25 artículos científicos en conjunto y financiación de más de 15 proyectos, no solo en el tema de Alzheimer, sino también en el estudio de la enfermedad de Parkinson (EP). Así como Melquiades “saco un maletín con muchos frascos. Le dio a beber a José Arcadio Buendía una sustancia de color apacible, y la luz se hizo en su memoria” y remedió la peste del olvido causante de la pérdida de la memoria en

Macondo (“Cien años de Soledad”, García Marquez, 1967), Francisco nos dejó, a los pacientes e investigadores (v.gr., Ibáñez et al., 2024), la esperanza de celebrar en un futuro no muy lejano la “reconquista de los recuerdos” para la enfermedad genética del olvido en Antioquia. A pesar de que, al día de hoy, no se ha encontrado ninguna forma posible y definitiva para combatir esta dolencia neurológica, no hay duda alguna que en los próximos años la ciencia y tecnología farmacéutica pondrá a disposición un medicamento para liberarnos de esta devastadora condición humana de nuestra pérdida de memoria.

Conclusión

A pesar de que durante la última década se han realizado grandes avances sobre el conocimiento de la biología y los mecanismos moleculares de la EA, hasta el presente no existe una terapia efectiva para su tratamiento. Sin embargo, los descubrimientos y aportes científicos del Dr Francisco Lopera en el área clínica, genética, y molecular, han revolucionado el conocimiento de cómo entendemos hoy dicha enfermedad. El aporte del Dr Lopera con el descubrimiento de la mutación PSEN1 E280A y de 13 variantes (PSEN1 11, PSEN2 1, APP 1) reportadas por primera vez en Colombia, es único, ya que contribuyó grandemente, por una parte, a ampliar el panorama de la biología molecular, y de la causalidad genética de la EAF; y, por otra parte, abrió un abanico de innumerables oportunidades para la investigación básica y para el diseño y desarrollo de alternativas terapéuticas en el ámbito Nacional e Internacional. Asimismo, con el descubrimiento de la variante Christchurch R136S en APOE3, y la variante H3447R en Reelina, representa otro de los logros que impactaron no solo en el cuestionamiento de la validez de la hipótesis de la cascada del A β 42, como causa única en el origen y desarrollo de la EA, sino también en la reevaluación de la biología del paciente enfermo comparado con el paciente resistente y resiliente a la EA. Estos hallazgos han permitido impulsar las investigaciones básicas e interacción con la Clínica con terapias experimentales para el tratamiento de EAF, dejando un legado de esperanza invaluable en sus pacientes e investigadores con la posibilidad del desarrollo de futuras terapias contra la peste genética del olvido.

Referencias

- 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>
- 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>
- Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., y Murtagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clinical Anatomy*, 8(6), 429–431. <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. (1995). The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics*, 11(2), 219–222. <https://doi.org/10.1038/ng1095-219>
- 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/s41591-019-0611-324>
- Ávila-Gomez, I. C., Jiménez del Rio, M., Lopera-Restrepo, F., y Velez-Pardo, C. (2008). Association between HFE 187 C>G (H63D) mutation and early-onset familial Alzheimer's disease PSEN-1 839A>C (E280A) mutation. *Annals of Hematology*, 87(8), 671–673. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0467-y>
- Behl, C. (2024). In 2024, the amyloid-cascade-hypothesis still remains a working hypothesis, no less but certainly no more. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1459224. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1459224>
- Chartier-Harlin, M. C., Crawford, F., Houlden, H., Warren, A., Hughes, D., Fidani, L., Goate, A., Rossor, M., Roques, P., y Hardy, J. (1991). Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*, 353(6347), 844–846. <https://doi.org/10.1038/353844a0>
- ClinicalTrials.gov. ID NCT01998841. A study of Crenezumab versus placebo in preclinical presenilin1 (psen1) E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease (AD), including a placebo-treated non-carrier cohort. Recuperado desde <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01998841>
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., y Salinas, M. (1987) Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Medica Colombiana*, 12(2), 55-61.
- Daly, T., Houot, M., Barberousse, A., Agid, Y., y Epelbaum, S. (2020). Amyloid- β in Alzheimer's disease: A study of citation practices of the amyloid cascade hypothesis between 1992

- and 2019. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(4), 1309–1317. <https://doi.org/10.3233/JAD-191321>
- Fernández-Cabello, S., Kronbichler, M., Van Dijk, K. R. A., Goodman, J. A., Spreng, R. N., Schmitz, T. W., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Basal forebrain volume reliably predicts the cortical spread of Alzheimer's degeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, 143(3), 993–1009. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa012>
- 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. *The 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)
- Fogarty International Center. (2012). First-ever Alzheimer's prevention trial to take place in Colombia. Recuperado desde <https://www.fic.nih.gov/News/Pages/2012-alzheimer-prevention-trial-colombia.aspx>
- Gallego Villarejo, L., Bachmann, L., Marks, D., Brachthäuser, M., Geidies, A., y Müller, T. (2022). Role of Intracellular amyloid β as pathway modulator, biomarker, and therapy target. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4656. <https://doi.org/10.3390/ijms23094656>
- García Márquez, G. (1967). *Cien años de soledad*. Alfaguara.
- García-Ospina, G., Jiménez Del Río M., Lopera F., y Velez-Pardo, C. (2003) El daño nuclear neuronal se correlaciona con la detección in situ de los factores de transcripción c-Jun, factor nuclear-kappa B (FN- κ B), p53, y Par-4 en la Enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurología*, 36(11), 1004-1010. <https://doi.org/10.33588/rn.3611.2002533>
- Giraldo-Berrio, D., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024a). Sildenafil reverses the neuropathological Alzheimer's disease phenotype in cholinergic-like neurons carrying the presenilin 1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 99(2), 639–656. <https://doi.org/10.3233/JAD-231169>
- Giraldo-Berrio, D., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024b). Minocycline mitigates A β and TAU pathology, neuronal dysfunction, and death in the PSEN1 E280A cholinergic-like neurons model of familial Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 261, 110152. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110152>
- Glennner, G. G., y Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120(3), 885–890. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4)
- Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., y James, L. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704–706. <https://doi.org/10.1038/349704a0>
- Gomez-Sequeda, N., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024a). Combination of tramiprosate, curcumin, and SP600125 reduces the neuropathological phenotype in

- familial Alzheimer disease PSEN1 I416T cholinergic-like neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4925. <https://doi.org/10.3390/ijms25094925>
- Gomez-Sequeda, N., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024b). the antiproteinopathy, antioxidant, and antiapoptotic effects of methylene blue and 4-phenylbutyric acid alone, and in combination on familial Alzheimer's disease PSEN1 I416T cholinergic-like neurons. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(19), 3563–3575. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.4c00472>
- Gomez-Sequeda, N., Mendivil-Perez, M., Jimenez-Del-Rio, M., Lopera, F., y Velez-Pardo, C. (2023). Cholinergic-like neurons and cerebral spheroids bearing the PSEN1 p.Ile416Thr variant mirror Alzheimer's disease neuropathology. *Scientific Reports*, 13(1), 12833. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39630-4>
- Graeber, M. B., Kösel, S., Egensperger, R., Banati, R. B., Müller, U., Bise, K., Hoff, P., Möller, H. J., Fujisawa, K., y Mehraein, P. (1997). Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: Historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics*, 1(1), 73–80. <https://doi.org/10.1007/s100480050011>
- Günaydin, C., Sondhi, D., Kaminsky, S. M., Lephart, H. C., Leopold, P. L., Hackett, N. R., Khanna, R., y Crystal, R. G. (2024). AAVrh.10 delivery of novel APOE2-Christchurch variant suppresses amyloid and Tau pathology in Alzheimer's disease mice. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 32(12), 4303–4318. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.11.003>
- Hardy, J., y Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12(10), 383–388. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-v](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v)
- Hardy, J. A., y Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184–185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Hoffman, M. (2022) Crenezumab fails to meet primary end points in API ADAD Colombia trial. Recuperado desde <https://www.neurologylive.com/view/crenezumab-fails-meet-primary-end-points-api-adad-colombia-trial>
- Ibáñez, A., Randall Bateman R., y Santamaria-García, H. (2024). Francisco Lopera (1951–2024). *Nature Aging*, 4(11), 1516–1517. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00735-8>
- Jimenez Del Rio, M., Moreno, S., Garcia-Ospina, G., Buritica, O., Uribe, C. S., Lopera, F., y Velez-Pardo, C. (2004). Autosomal recessive juvenile parkinsonism Cys212Tyr mutation in parkin renders lymphocytes susceptible to dopamine- and iron-mediated apoptosis. *Movement Disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 19(3), 324–330. <https://doi.org/10.1002/mds.10670>
- Klünemann, H. H., Fronhöfer, W., Wurster, H., Fischer, W., Ibach, B., y Klein, H. E. (2002). Alzheimer's second patient: Johann F. and his family. *Annals of Neurology*, 52(4), 520–523. <https://doi.org/10.1002/ana.10309>
- Lemere, C. A., Lopera, F., Kosik, K. S., Lendon, C. L., Ossa, J., Saido, T. C., Yamaguchi, H., Ruiz, A., Martinez, A., Madrigal, L., Hincapie, L., Arango, J. C., Anthony, D. C., Koo, E. H., Goate, A. M., Selkoe, D. J., y Arango, J. C. (1996). The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine*, 2(10), 1146–1150. <https://doi.org/10.1038/nm1096-1146>

- Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D. M., Oshima, J., Pettingell, W. H., Yu, C. E., Jondro, P. D., Schmidt, S. D., y Wang, K. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269(5226), 973–977. <https://doi.org/10.1126/science.7638622>
- 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(4), 173-186.
- 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., London, 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., Chandrahas, 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>
- Marino, C., Perez-Corredor, P., O'Hare, M., Heuer, A., Chmielewska, N., Gordon, H., Chandrahas, A. S., Gonzalez-Buendia, L., Delgado-Tirado, S., Doan, T. H., Vanderleest, T. E., Arevalo-Alquichire, S., Obar, R. A., Ortiz-Cordero, C., Villegas, A., Sepulveda-Falla, D., Kim, L. A., Lopera, F., Mahley, R., Huang, Y., ... Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE Christchurch-mimetic therapeutic antibody reduces APOE-mediated toxicity and tau phosphorylation. *Alzheimer's & dementia: The journal of the Alzheimer's Association*, 20(2), 819–836. <https://doi.org/10.1002/alz.13436>
- Masters, C. L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L., y Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(12), 4245–4249. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.12.4245>
- Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2019). Direct transdifferentiation of human Wharton's jelly mesenchymal stromal cells into cholinergic-like neurons. *Journal of Neuroscience Methods*, 312, 126–138. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.11.019>
- Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., Kosik, K. S., Lopera, F., y Jimenez-Del-Rio, M. (2019). iPSCs-derived nerve-like cells from familial Alzheimer's disease PSEN 1 E280A reveal increased amyloid-beta levels and loss of the Y chromosome. *Neuroscience Letters*, 703, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.032>
- Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., Lopera, F., Kosik, K. S., y Jimenez-Del-Rio, M. (2023). PSEN1 E280A Cholinergic-like neurons and cerebral spheroids derived from mesenchymal stromal cells and from induced pluripotent stem cells are neuropathologically equivalent. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8957. <https://doi.org/10.3390/ijms24108957>
- Mieling, M., Meier, H., y Bunzeck, N. (2023). Structural degeneration of the nucleus basalis of Meynert in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease - Evidence from an MRI-

- based meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 154, 105393. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105393>
- Murrell, J., Farlow, M., Ghetti, B., y Benson, M. D. (1991). A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science*, 254(5028), 97–99. <https://doi.org/10.1126/science.1925564>
- Nelson, M. R., Liu, P., Agrawal, A., Yip, O., Blumenfeld, J., Traglia, M., Kim, M. J., Koutsodendris, N., Rao, A., Grone, B., Hao, Y., Yoon, S. Y., Xu, Q., De Leon, S., Choenyi, T., Thomas, R., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Arboleda-Velasquez, J. F., Reiman, E. M., ...Huang, Y. (2023). The APOE-R136S mutation protects against APOE4-driven Tau pathology, neurodegeneration and neuroinflammation. *Nature Neuroscience*, 26(12), 2104–2121. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01480-8>
- Osterweil, N. (2022) The brain that defied Alzheimer's. Genetic mutation found that could shed light on mechanism for disease resistance, lead to new therapies. Recuperado desde <https://news.harvard.edu/gazette/story/2022/08/alzheimers-defying-brain-offers-clues-to-treatment-prevention/>
- Ostrowitzki, S., Bittner, T., Sink, K. M., Mackey, H., Rabe, C., Honig, L. S., Cassetta, E., Woodward, M., Boada, M., van Dyck, C. H., Grimmer, T., Selkoe, D. J., Schneider, A., Blondeau, K., Hu, N., Quartino, A., Clayton, D., Dolton, M., Dang, Y., Ostaszewski, B., ... Doody, R. S. (2022). Evaluating the safety and efficacy of Crenezumab vs placebo in adults with early Alzheimer disease: Two phase 3 randomized placebo-controlled trials. *JAMA Neurology*, 79(11), 1113–1121. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2909>
- Plotkin, S. S., y Cashman, N. R. (2020). Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 144, 105010. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105010>
- Quintero-Espinosa, D., Soto-Mercado, V., Quintero-Quinchia, C., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2021). Latent tri-lineage potential of human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells revealed by specific in vitro culture conditions. *Molecular Neurobiology*, 58(10), 5194–5209. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02442-6>
- 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>
- Quiroz, Y. T., Schultz, A. P., Chen, K., Protas, H. D., Brickhouse, M., Fleisher, A. S., Langbaum, J. B., Thiyyagura, P., Fagan, A. M., Shah, A. R., Muniz, M., Arboleda-Velasquez, J. F., Munoz, C., Garcia, G., Acosta-Baena, N., Giraldo, M., Tirado, V., Ramírez, D. L., Tariot, P. N., Dickerson, B. C., ... Reiman, E. M. (2015). Brain imaging and blood biomarker abnormalities in children with autosomal dominant Alzheimer disease: A cross-sectional study. *JAMA Neurology*, 72(8), 912–919. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1099>
- 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>
- Ramirez Aguilar, L., Acosta-Urbe, J., Giraldo, M. M., Moreno, S., Baena, A., Alzate, D., Cuastumal, R., Aguillón, D., Madrigal, L., Saldarriaga, A., Navarro, A., Garcia, G. P., Aguirre-Acevedo, D. C., Geier, E. G., Cochran, J. N., Quiroz, Y. T., Myers, R. M., Yokoyama, J. S., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2019). Genetic origin of a large family with a novel PSEN1 mutation (Ile416Thr). *Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 15(5), 709–719. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.12.010>
- Reiman, E. M., Quiroz, Y. T., Fleisher, A. S., Chen, K., Velez-Pardo, C., Jimenez-Del-Rio, M., Fagan, A. M., Shah, A. R., Alvarez, S., Arbelaez, A., Giraldo, M., Acosta-Baena, N., Sperling, R. A., Dickerson, B., Stern, C. E., Tirado, V., Munoz, C., Reiman, R. A., Huentelman, M. J., Alexander, G. E., ... Lopera, F. (2012). Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, 11(12), 1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70228-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70228-4)
- Schmitz, T. W., Nathan Spreng, R., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nature Communications*, 7, 13249. <https://doi.org/10.1038/ncomms13249>
- Sepulveda-Falla, D., Sanchez, J. S., Almeida, M. C., Boassa, D., Acosta-Urbe, J., Vila-Castelar, C., Ramirez-Gomez, L., Baena, A., Aguillon, D., Villalba-Moreno, N. D., Littau, J. L., Villegas, A., Beach, T. G., White, C. L., 3rd, Ellisman, M., Krasemann, S., Glatzel, M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Reiman, E. M., ... Quiroz, Y. T. (2022). Distinct tau neuropathology and cellular profiles of an APOE3 Christchurch homozygote protected against autosomal dominant Alzheimer's dementia. *Acta Neuropathologica*, 144(3), 589–601. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02467-8>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., Lopera, F., & Jimenez-Del-Rio, M. (2020). Cholinergic-like neurons carrying PSEN1 E280A mutation from familial Alzheimer's disease reveal intraneuronal sAPP β fragments accumulation, hyperphosphorylation of TAU, oxidative stress, apoptosis and Ca²⁺ dysregulation: Therapeutic implications. *PloS One*, 15(5), e0221669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221669>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2021a). Multi-target effects of the cannabinoid CP55940 on familial alzheimer's disease PSEN1 E280A cholinergic-like neurons: role of CB1 receptor. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(s1), S359–S378. <https://doi.org/10.3233/JAD-201045>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2021b). Epigallocatechin-3-gallate diminishes intra-and extracellular amyloid-induced cytotoxic effects on cholinergic-like neurons from familial Alzheimer's disease PSEN1 E280A. *Biomolecules*, 11(12), 1845. <https://doi.org/10.3390/biom11121845>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2024). Neuroprotective effect of combined treatment with epigallocatechin 3-gallate and melatonin on familial Alzheimer's disease PSEN1 E280A cerebral spheroids derived from menstrual mesenchymal stromal cells. *Journal of Alzheimer's Disease*, 99(s1), S51–S66. <https://doi.org/10.3233/JAD-220903>

- Sun, G. G., Wang, C., Mazzarino, R. C., Perez-Corredor, P. A., Davtyan, H., Blurton-Jones, M., Lopera, F., Arboleda-Velasquez, J. F., y Shi, Y. (2024). Microglial APOE3 Christchurch protects neurons from Tau pathology in a human iPSC-based model of Alzheimer's disease. *Cell Reports*, 43(12), 114982. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114982>
- The Putamkin Prize. (2024) Dr. Francisco Lopera Restrepo. Recuperado desde <https://www.putamkinprize.org/>
- Tran, K. M., Kwang, N. E., Butler, C. A., Gomez-Arboledas, A., Kawauchi, S., Mar, C., Chao, D., Barahona, R. A., Da Cunha, C., Tsourmas, K. I., Shi, Z., Wang, S., Collins, S., Walker, A., Shi, K. X., Alcantara, J. A., Neumann, J., Duong, D. M., Seyfried, N. T., Tenner, A. J., ... Green, K. N. (2025). APOE Christchurch enhances a disease-associated microglial response to plaque but suppresses response to tau pathology. *Molecular Neurodegeneration*, 20(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13024-024-00793-x>
- Uribe, C., y Lopera, F. (1985). Enfermedad de Wilson: Estudio de un grupo familiar. *Acta Medica Colombiana*, 10(4), 171-177.
- Vélez, J. I., Chandrasekharappa, S. C., Henao, E., Martinez, A. F., Harper, U., Jones, M., Solomon, B. D., Lopez, L., Garcia, G., Aguirre-Acevedo, D. C., Acosta-Baena, N., Correa, J. C., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Rivera, D., Kosik, K. S., Schork, N. J., Swanson, J. M., Lopera, F., y Arcos-Burgos, M. (2013). Pooling/bootstrap-based GWAS (pbGWAS) identifies new loci modifying the age of onset in PSEN1 p.Glu280Ala Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 568–575. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.81>
- Velez-Pardo, C., Arroyave, S. T., Lopera, F., Castaño, A. D., y Jimenez Del Rio, M. (2001). Ultrastructure evidence of necrotic neural cell death in familial Alzheimer's disease brains bearing presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 3(4), 409–415. <https://doi.org/10.3233/jad-2001-3408>
- Velez-Pardo, C., Jimenez Del Rio, M., y Lopera, F. (1998). Familial Alzheimer's disease: Oxidative stress, beta-amyloid, presenilins, and cell death. *General Pharmacology*, 31(5), 675–681. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(98\)00189-x](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(98)00189-x)
- Velez-Pardo, C., Jiménez Del Rio, M., y Lopera F. (2002). Enfermedad de Wilson. *Revista de Medicina y Laboratorio*, 10(1-2), 59-67.
- Velez-Pardo, C., Lopera, F., y Jimenez del Rio, M. (2000) DNA damage does not correlate with Amyloid- β -plaques and neurofibrillary tangles in familial Alzheimer's disease presenilin-1 [E280A] mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2(1), 47-57. <https://doi.org/10.3233/JAD-2000-2106>
- Velez-Pardo, C., Rio, M. J., Moreno, S., Ramírez-Gomez, L., Correa, G., y Lopera, F. (2004). New mutation (T1232P) of the ATP-7B gene associated with neurologic and neuropsychiatric dominance onset of Wilson's disease in three unrelated Colombian kindred. *Neuroscience Letters*, 367(3), 360–364. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.06.032>
- Yi, L. X., Zeng, L., Wang, Q., Tan, E. K., y Zhou, Z. D. (2024). Reelin links apolipoprotein E4, Tau, and amyloid- β in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 98, 102339. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102339>