

**F**

## Francisco Lopera y el Alzheimer Familiar: El Sueño de la No Progresión. Revisión Mutación E280A en PSEN1

Natalia Acosta-Baena

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

### Nota del Autor

Natalia Acosta Baena  <https://orcid.org/0000-0002-5319-1619>

Agradecimientos. Revisión en memoria de Francisco Lopera, profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia y fundador del Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia (GNA). Agradezco a todos los pacientes, participantes y familias, a todos los colaboradores e integrantes del GNA; a todos ellos, gracias por ser parte de esta historia.

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Natalia Acosta Baena. Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. SIU Sede de Investigación Universitaria. Medellín, Colombia. Calle 62 Número 52-59. Teléfono/Fax 2196444. Correo electrónico: [natalia.acosta@gna.org.co](mailto:natalia.acosta@gna.org.co)

## Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa incurable y progresiva. En Antioquia, Colombia, se identificó y describió uno de los conglomerados poblacionales más grandes del mundo con una forma familiar genética de inicio precoz, portando la mutación E280A en el gen de presenilina 1 (PSEN1). Tener claridad en la evolución y progresión de la enfermedad en este grupo familiar tan extenso, fue una oportunidad para comprender las demás formas de EA y un paso esencial para el diseño y el análisis de ensayos clínicos con terapias preventivas. El objetivo de este artículo es viajar al pasado y resaltar algunas ideas que guiaron la investigación de 40 años de vida del profesor Francisco Lopera y sus implicaciones en el tiempo para entender la EA E280A. Su trabajo de campo de muchos años atrás nos ayudó a determinar de manera retrospectiva las edades de presentación y la velocidad de progresión de la enfermedad hasta la Muerte, en una cohorte personas con 15 años de seguimiento (1995 -2010). Posteriores análisis y aumento de la población en estudio confirmaron la variabilidad en las edades de presentación y la presencia de modificadores de la enfermedad para cada etapa con la posibilidad de intervención en futuras terapias.

“Vivir la vida como llega”, fue la última lección de nuestro profesor Lopera. Y era así como quería ver la EA. Que quien olvide, acepte su condición y pueda seguir sus actividades, sin que los olvidos tengan mucha repercusión: *El sueño de la no progresión*.

*Palabras clave:* Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, enfermedad de Alzheimer familiar autosómico dominante, mutación E280A, presenilina 1 (PSEN1), deterioro cognitivo leve, pre-deterioro dognitivo leve, demencia

## Francisco Lopera and Family Alzheimer's: The Dream of Non-progression. Review E280A Mutation in PSEN1

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) is an incurable and progressive neurodegenerative disease. In Antioquia, Colombia, one of the largest population clusters in the world with an early-onset familial genetic form was identified and described, carrying the E280A mutation in the presenilin 1 (PSEN1) gene. Gaining insight into the evolution and progression of the disease in this large family group was an opportunity to understand other forms of AD and an essential step for the design and analysis of clinical trials with preventive therapies.

The objective of this article is to travel back in time and highlight some ideas that guided Professor Francisco Lopera's 40-year research and their implications for understanding AD E280A. His fieldwork from many years ago helped us retrospectively determine the ages of onset and the speed of disease progression until death in a cohort of people with 15 years of follow-up (1995-2010). Subsequent analysis and an increase in the study population confirmed the variability in the ages of onset and the presence of disease-modifying factors for each stage, offering the possibility of intervention in future therapies.

"Live life as it comes," was our Professor Lopera's final lesson. And that was how he wanted to view AD. Those who forget, accept their condition and can continue their activities, without their forgetfulness having real impact: the dream of non-progression.

*Keywords:* Early-onset Alzheimer's disease, autosomal dominant familial Alzheimer's disease, E280A mutation, presenilin 1 (PSEN1), mild cognitive impairment, pre-mild cognitive impairment, dementia

## Francisco Lopera y el Alzheimer familiar: El Sueño de la No Progresión. Revisión Mutación E280A en PSEN1

### Introducción

En la década del 2000 existía gran interés en todo el mundo, por definir adecuadamente las etapas pre-clínicas y prodrómicas de EA, con el objetivo de detectar los pacientes de manera más temprana para ofrecer alternativas de tratamiento más oportuno (Petersen et al., 2001; Reisberg et al., 2007). Para esto, se habían postulado criterios para describir la fase prodrómica (Morris y Cummings, 2005). Muchos expertos habían dividido esta fase en dos estados que parecían entidades distintas sin dependencia una de la otra: Etapa de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Petersen et al., 1997) y Pre-Deterioro Cognitivo Leve (Pre-DCL) (Reisberg y Gauthier, 2007; Reisberg et al., 2008). En el 2010, existía aún controversia en la existencia de estas formas intermedias de la EA (pre-DCL y DCL) (Allegri et al., 2008), los criterios y clasificaciones. Tampoco se conocía con claridad la velocidad de progresión de estos estados hacia la demencia. Estas incertidumbres estaban basadas en estudios en población con EA esporádica, donde no había certeza en la continuidad y progresión del PreDCL y DCL hacia demencia. Las familias con EA genético, autosómico dominante, dieron una oportunidad única de comprender la EA desde los estados tempranos (Mosconi et al., 2008). El médico Francisco Lopera, vislumbró la importancia de esta población desde antes de los inicios del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) a la hora de probar terapias oportunas (Doody et al., 2010). El profesor Lopera en 1980's y su equipo de ese entonces, detectaron y describieron la mutación "paisa" Glu280Ala (E280A) (Cornejo et al., 1987; Lopera et al., 1994), causante de la Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (EAAD), en el grupo familiar más numeroso del mundo hasta ahora estudiado, debido a una forma genética de la enfermedad. Este grupo poblacional está conformado por 25 familias; con más de 5000 miembros, unidos por un tronco común (Lopera et al., 1997). Francisco Lopera y el GNA, continuaron realizando seguimiento a esta población con evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas, desde 1995, tanto a afectados como a personas sanas. En el 2011 demostramos el continuum de la EAAD desde décadas antes de la demencia (Acosta-Baena et al., 2011).

La EA tiene una causa genética conocida en menos del 1% de la población general (Ertekin-Taner, 2010), transmitida por una sola variante heterocigota, donde cada uno de los hijos tiene el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad de sus padres. La identificación de mutaciones puntuales ha sido extremadamente importante para comprender la biología de la EA. Al igual que son la mejor oportunidad para detectar y rastrear los cambios cerebrales asociados con la predisposición a la enfermedad.

La mutación E280A consiste en la sustitución de ácido Glutámico por Alanina en el codón 280 en el gen en presenilina 1 (PSEN1) (Lemere et al., 1996). La penetrancia es del 100%. Todos los sujetos heterocigotos para la mutación expresan la enfermedad en algún momento de su vida (Clark et al, 1995). El estándar de oro para el diagnóstico de la EAAD es la prueba genética. Cambios cognitivos en una población específica, junto con el análisis genético positivo; confirman el diagnóstico definitivo para el inicio de la EA (Dubois et al, 2007).

La historia natural de la EAAD familiar mutación en Psen1- E280A, fue publicada por primera vez con los datos de años de seguimiento y trabajo de campo con los sujetos afectados y sus descendientes (Acosta-Baena et al., 2011). Analizamos en el 2010 los diferentes estados

de la EA E280A, con sus características clínicas, edades de inicio y la velocidad de progresión hasta la fecha de muerte por la enfermedad después de 15 años de observación. La *EA Pre-clínica* o asintomática se inicia con las primeras lesiones cerebrales y es denominada Pre-Deterioro cognitivo leve. La *EA Prodrómica* o previa a la demencia, consiste en síntomas leves con olvidos “benignos” y posterior deterioro cognitivo. Y por último la demencia, fase en la cual el individuo pierde la autonomía y la independencia, la capacidad de valerse por sí mismo, con posterior alteración para la movilidad y la alimentación. Son frecuentes complicaciones de la demencia avanzada como la desnutrición, escaras por presión, neumonía, infecciones urinarias, sepsis, entre otras, que finalmente llevan al sujeto a la muerte.

Estos hallazgos marcaban la historia de la EA, con el inicio de la era de los medicamentos preclínicos y, por ende, la era de los biomarcadores. Los resultados de la mutación “paisa” fueron usados para diseñar estudios como el ensayo clínico API Colombia, otros ensayos clínicos, estudios observacionales incluyendo análisis de nuevos marcadores, análisis epidemiológicos y genéticos sobre del inicio de la EAAD; con la esperanza de aplicabilidad a EA “esporádica”.

Este artículo, busca resaltar las ideas que guiaron la investigación de 40 años de vida del profesor Francisco Lopera, el esfuerzo en el trabajo de campo y los conceptos pioneros en para la validación biológica del continuum de la enfermedad de Alzheimer. Con los primeros casos en seguimiento, surgieron las preguntas por las edades de inicio y por los factores asociados a la variabilidad en la presentación de la enfermedad. Ambos aspectos se abordarán en esta revisión narrativa.

### **Parte 1. Rara Enfermedad Temprana, Hereditaria y Heterogénea**

Los primeros casos con esta rara enfermedad llegaron al Hospital Universitario San Vicente de Paúl y al Hospital Mental de Antioquia (Calle y Lopera, 1998). Eran pacientes en la quinta época de la vida, que habían perdido la memoria y tenían alteración del comportamiento hasta volverse difíciles de manejar. Sus padres y abuelos habían sufrido el mismo cuadro clínico. Muchos de ellos confundieron a psiquiatras y neurólogos, los cuales pensaron en esquizofrenia y otros delirios como diagnósticos iniciales. Acá se presentarán dos casos como ejemplos de la heterogeneidad del fenotipo para una misma mutación:

#### **Caso Clínico Típico**

En la Figura 1A se muestran las características del caso clínico. 50 años, sexo Masculino. Diestro, 9 años de escolaridad, se desempeñaba como conductor. Casado, con 2 hijos. Sin antecedentes personales de importancia. Abuela paterna, padre, dos tíos paternos y una hermana con pérdida de la memoria progresiva y demencia antes de los 50 años. Se realizó seguimiento médico y neuropsicológico por varios años. A la edad de 36 años de edad, se encontraba asintomático. Examen neurológico solo con hiperreflexia generalizada. Ningún otro hallazgo de importancia clínica. A los 38 años con olvidos ocasionales, sin que sean de importancia para él o para sus familiares. Sin cambios en el examen neurológico. A los 44 años con olvidos frecuentes que algunas veces afectaban sus funciones en la vida cotidiana. A los 45 años, su hermana lo nota repitiendo anécdotas o comentarios frecuentemente. Además, reportan hipoespontaneidad verbal, se ha vuelto más callado, antes era muy conversador. Trabaja normalmente, conduce un bus intermunicipal sin dificultades, pero los compañeros reportan que se le pierden muchos envíos de mercancías por encomiendas. Envolata la mercancía, no anota

las direcciones o los destinatarios adecuadamente. Los olvidos lo afectan de manera importante en su trabajo. A los 47 años dejó de manejar el bus, requiere supervisión para todas las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria. Estas etapas claramente diferenciadas por los síntomas clínicos y las evaluaciones neuropsicológicas nos marcaban el inicio de la EA. Muere a los 57 años por complicaciones de la demencia avanzada (ver Figura 2).

### **Caso Clínico Atípico**

En la Figura 1B se muestran las características del caso clínico 35 años, 9 años de escolaridad. Trabajaba en oficios varios. Separado con 2 hijas. A los 32 años inicia con olvidos importantes, olvidaba las herramientas de trabajo y cosas importantes, lo despidieron de la empresa donde trabajaba por esta razón. A los 33 años inició con cambios comportamentales, celotipia, agresividad. En una ocasión tuvo que intervenir la policía por estos hechos. Al año siguiente, se separa de su esposa y es enviado a psiquiatría por trastorno comportamental, síntomas depresivos e ideas de muerte. A los 35 años empeoran los problemas de memoria. Olvidos con impacto importante en sus actividades complejas e inicia con mioclonías y delirios. A los 36 años requiere ayuda para actividades básicas. Muere a los 38 años por complicaciones derivadas de la demencia avanzada.

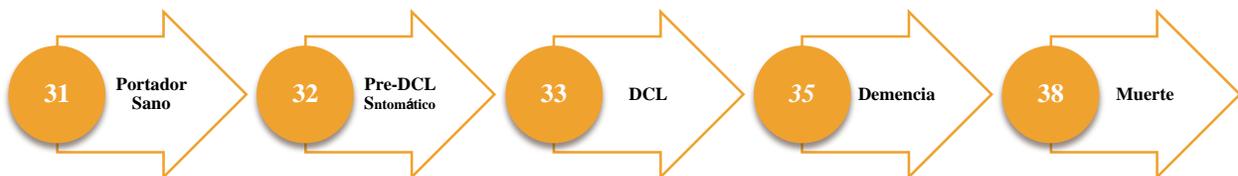
### **Figura 1**

*Evolución natural de la EA portadores mutación en PSEN1- E280A*

#### 1A. Caso Típico

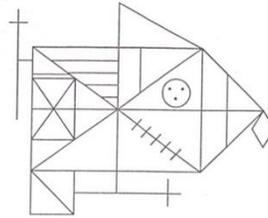


#### 1B. Caso Atípico



**Figura 2**

*Seguimiento Figura Compleja De Rey-Osterrieth en caso clínico típico portador mutación en PSEN1- E280A*



	COPIA	EVOCACION
36 años		
38 años		
44 años		-
45 años		-
47 años		-

### ***¿Cuándo empieza la Enfermedad de Alzheimer?***

Esta era la pregunta fundamental en cada salida de campo y cada visita de seguimiento. Los síntomas inician sutilmente pero después son evidentes. La familia consulta por lo general, cuando la demencia esta instaurada. Por lo que era prioridad evaluar las personas desde su estado asintomático. Poder detectar ese declive cognitivo con marcadores preclínicos cognitivos como las intrusiones (Tirado et al., 2008), hizo de las primeras investigaciones un primer acercamiento a entender la población. La figura de Rey-Osterrieth fue también una herramienta que por muchos años nos ayudó a detectar esos cambios iniciales de memoria en la cohorte (Figura 2) y también nos ha mostrado diferencias genéticas en la progresión (Sepulveda-Falla et al., 2024).

### ***Trabajo de Campo y Seguimiento***

El proceso de seguimiento de los sujetos de la cohorte de manera estructurada inició desde el año 1995 y continúa: Se localiza el miembro de la familia afectado, se realiza genealogía completa de la familia. Después de aceptar participar en el seguimiento, y firmar el consentimiento informado, todos los adultos, miembros de la familia mayores de edad, son genotipificados para la mutación E280A. A todos se les invita a un seguimiento neurológico y neuropsicológico cada año. La evaluación médica y neurológica es realizada por neurólogo especialista o médico entrenado en demencias. La evaluación neuropsicológica es realizada por neuropsicólogos o psicólogos capacitados en neuropsicología. Tanto las evaluaciones médicas como las neuropsicológicas, se realizan inicialmente con el Protocolo de Demencias del GNA, de acuerdo con el CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) médico y neuropsicológico (Fillenbaum et al., 2008). Los datos generales del paciente y la genealogía nuclear se actualizan cada vez que se vuelve a revisar el paciente. La historia clínica médica y neuropsicológica se archivan en formato físico y electrónico. Se evalúan por igual a todos los miembros de las familias. Ninguno de los evaluadores conoce el estado de portador o no portador de los sujetos en seguimiento. Los pacientes en DCL o demencia, son remitidos al plan de salud personal para estudios adicionales incluyendo imagen de resonancia magnética simple de cráneo, niveles de vitamina B12, ácido fólico, pruebas tiroideas, perfil lipídico, creatinina, glicemia, VIH y VDRL, con el fin de descartar otras causas de deterioro cognitivo diferentes a la EA.

### ***Evaluación Médica y Neuropsicológica***

El Protocolo de demencias del GNA, incluye la evaluación médica y neurológica, además de las pruebas neuropsicológicas recomendadas por el CERAD y otras pruebas complementarias. El protocolo neuropsicológico se realiza en 50 minutos aproximadamente e incluye: Evaluación de Fluidez Verbal (animales), Test de Denominación, Examen Mini-mental de Folstein (Folstein et al., 1975). Memoria de una Lista de Palabras, Evaluación de Praxias Constructivas, Recuerdo de la Lista de Palabras, Reconocimiento de la Lista de Palabras, Recuerdo de Praxias Constructivas, Test de Ejecución Visual Continua (Cancelación de la A) (Ardila et al., 1999), Figura compleja de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944), entre otras escalas del protocolo, descrito con mayor detalle en previas investigaciones (Arango Lasprilla et al., 2003). Este protocolo ha sido el mismo utilizado desde el inicio del seguimiento de la cohorte (Ardila et al., 2000). En el 2011, para la misma investigación, se incluye escala de quejas de memoria y se

validaron los puntajes normativos de las pruebas neuropsicológicas en menores de 50 años dado que la mayoría de la población con riesgo de EA E280A inicia la enfermedad a edades muy tempranas. Para esto se tuvo como referencia 722 sujetos no portadores de la mutación E280A. De los cuales se excluyeron quienes tuvieran alguna patología física o mental, tomando como análisis, solo la primera evaluación neuropsicológica. Se obtuvieron puntajes medios para cada una de las sub-pruebas de todo el Protocolo (Acosta-Baena et al., 2011).

### ***Enfermedad de Alzheimer Como un Continuum***

La enfermedad de Alzheimer no inicia en demencia. Es un proceso lento, pero conocer a qué edad iniciaban los primeros síntomas en la población E280A era desconocido. Para este fin, se definieron constructos teóricos con parámetros clínicos en cinco desenlaces o estados de acuerdo con los hallazgos encontrados: 1) Pre-Deterioro Cognitivo Leve asintomático, 2) Pre-Deterioro Cognitivo Leve sintomático, 3) Deterioro Cognitivo Leve, 4) Demencia y 5) Muerte.

### ***Definición de los Estados***

Para realizar la clasificación de los desenlaces se tuvo en cuenta información procedente de tres fuentes diferentes: 1) La información recolectada en la historia clínica médica, sin tener en cuenta los puntajes en las pruebas cognitivas. La evaluación médica y neurológica fue enfocada a registrar lo reportado por el paciente como quejas de memoria, alteraciones en el lenguaje, comportamiento o de otras habilidades, y el impacto de estos síntomas sobre la vida cotidiana, familiar, social o laboral del paciente. 2) Escala de quejas de memoria abreviada, realizada al paciente y al familiar, obtenida por el psicólogo evaluador. 3) La información de los puntajes de todas las pruebas cognitivas incluidas en el protocolo estándar de evaluación neuropsicológica. La edad de inicio de cada desenlace fue obtenida según la fecha de la evaluación médica y neuropsicológica. Cuando no se tenía claridad en la edad de inicio de cada desenlace con tiempos exactos; la edad se encerró en un intervalo de tiempo entre las dos últimas evaluaciones consecutivas.

Se incluyeron todas las evaluaciones neurológicas y las neuropsicológicas de cada sujeto, durante estos 15 años. Las cuales fueron analizadas de manera retrospectiva al momento de la fecha de corte para este estudio. A todos los sujetos de la población se les aplicó los mismos criterios en forma similar. Nuestra definición operativa de los criterios para *Pre-DCL asintomático*, *Pre-DCL sintomático*, *DCL*, demencia y Muerte; para una población con previo seguimiento, fue como está en la Tabla 1. Para el desenlace de Muerte por EA, se incluyeron sujetos cuya causa de muerte fuera por complicaciones asociadas a la demencia avanzada.

### ***Edades de Inicio y Velocidad de Progresión de cada Etapa de la EA E280A hasta la Muerte***

Se estimó la edad de inicio de PreDCL Asintomático, PreDCL, DCL, Demencia y Muerte, como el tiempo medio de llegada de los individuos a cada etapa. Los resultados se consignan en la Tabla 2. El tiempo transcurrido de una etapa a otra, se estimó como la diferencia entre los tiempos medios de llegada a dos etapas consecutivas. La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos.

**Tabla 1***Criterios de clasificación de las etapas de la EA mutación E280A-PSEN1*

	<b>Demencia</b>	<b>DCL</b>	<b>Spre-DCL</b>	<b>Apré-DCL</b>	<b>Portadores Sanos</b>
1. Deterioro Cognitivo clínicamente significativo*	Si	Si	Si	Si	No
continuación	<b>Demencia</b>	<b>DCL</b>	<b>Spre-DCL</b>	<b>Apré-DCL</b>	<b>Portadores Sanos</b>
2. Quejas de Memoria	Si	Si	Si	No	No
3. Quejas de Memoria con Impacto <sup>a</sup>	Si	Si	No	No	No
4. Deterioro en funciones Instrumentales complejas <sup>b</sup>	Si	No o mínimo	No	No	No
5. Deterioro en funciones Básicas de la vida diaria <sup>c</sup>	Si	No	No	No	No
6. Criterios Demencia DSM-IV	Si	No	No	No	No

*Nota.* \*2 desviaciones estándar lejos de la media en las pruebas neuropsicológicas en al menos un test cognitivo. <sup>a</sup>Escala de Quejas de Memoria- el paciente y el familiar, soportado en la Historia clínica. <sup>b</sup>Escala de Lawton y Brody. <sup>c</sup>FAST, EDG, Barthel, Katz.

**Tabla 2***Edades de inicio de cada etapa de la EA E280A PSEN 1*

	<b>Pre-DCL</b>		<b>DCL</b>	<b>Demencia</b>	<b>Muerte</b>
	<b>Asintomático</b>	<b>Sintomático</b>			
Mediana Edad (años)	35.00	38.01	44.01	49.01	59.01
IC 95%	(29.97 – 36.01)	(37.01 – 40.00)	(43.01 – 45.01)	(49.00 – 50.01)	(58.01 – 61.01)

*Nota.* IC 95% = Intervalos de confianza Bootstrap percentil de 95% para las edades de inicio.

**Tabla 3**

*Velocidad de progresión de la enfermedad en portadores de la mutación E280A PSEN1 (Acosta-Baena et al., 2011)*

	<b>Velocidad de progresión (años)</b>	<b>IC 95%</b>
Pre-DCL Asintomático a Sintomático	4.0	(2.0 – 8.0)
Pre-DCL Sintomático a DCL	6.0	(4.0 – 7.0)
DCL a Demencia	5.0	(4.0 – 6.0)
Demencia a Muerte	10.0	(9.0 – 12.0)

*Nota.* El tiempo medio transcurrido desde Pre-DCL asintomático a pre-DCL sintomático es alrededor de 4 años. El DCL ocurre 10 años después de que el sujeto inicia con olvidos "benignos". De DCL a Demencia en promedio transcurren 5 años y el paciente muere 10 años después de iniciada la demencia, 20 años después de los primeros síntomas. IC 95% = Intervalos de confianza Bootstrap percentil de 95% para las edades de inicio.

#### **Clasificación en Subtipos Clínicos en Sujetos Mutación E280A en PSEN1**

Se clasificó la población en etapas de pre-DCL y DCL según los tipos de dominios cognitivos afectados. Para este análisis, solo se incluyeron los sujetos con falla exactas o edades conocidas en las etapas evaluadas. La clasificación se tomó de acuerdo con Petersen (2004) diferenciando 4 subtipos: Amnésico puro, Multi-dominio amnésico, Multi-dominio no amnésico y un solo dominio no amnésico comprometido. En pre-DCL asintomático se encontró que, a la fecha de corte, varios dominios incluyendo memoria estaban afectados. En pre-DCL sintomático, se comprometía la memoria principalmente. En DCL, la mayoría, tenían deterioro con impacto en múltiples dominios que incluyen memoria. Para ningún estado, se evidenció compromiso de múltiples dominios, sin incluir memoria (ver Tabla 4).

**Tabla 4**

*Subtipo de dominio cognitivo alterado en EA-E280A (Acosta-Baena et al., 2011)*

	<b>Amnésico puro</b>	<b>Multidominio Amnésico</b>	<b>Multidominio No Amnésico</b>	<b>Un dominio No Amnésico</b>
Pre-DCL asintomático ( <i>n</i> = 17)	5 (29%)	8 (4%)	0 (0%)	4 (24%)
Pre-DCL ( <i>n</i> = 102)	59 (58%)	30 (29%)	0 (0%)	13 (13%)
DCL ( <i>n</i> = 117)	45 (39%)	68 (58%)	0 (0%)	4 (3%)
Demencia ( <i>n</i> = 173)	0 (0%)	173 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

*Nota.* Frecuencias y (porcentajes) del subtipo de dominio cognitivo alterado en las diferentes etapas de la EA por mutación E280A en PSEN1. Datos para tiempos exactos de diagnóstico.

## **Parte 2. Causas de Heterogeneidad en las Edades de Inicio Mutación E280A en PSEN1**

La edad y el origen geográfico de la mutación E280A son consistentes con un único fundador que data de la época de los conquistadores españoles que comenzaron a colonizar Colombia a principios del siglo XVI. En estudio del origen la mutación E280A en PSEN1, se realizó un análisis de identidad por descendencia para identificar regiones de ascendencia común, se estimó la edad de la mutación E280A y la ascendencia local del haplotipo que la alberga. Todos los individuos afectados comparten un haplotipo mínimo de 1,8 Mb que contiene E280A de origen europeo occidental. El tiempo hasta el ancestro común más reciente de E280A es de 10 generaciones (IC del 95 % [7.2 – 12.6]). Y se estima que la mutación fue de *novo* hace 15 generaciones (IC del 95 % [11 – 25]) (Lalli et al., 2014).

Aunque hay una causa común monogénica, vemos que hay alta variabilidad fenotípica en las edades de inicio y en la historia natural de la enfermedad. Según lo revisado, el tiempo medio de progresión del deterioro cognitivo leve (DCL) a la demencia es de cinco años (IC del 95 % [4 – 6]), y el tiempo desde el inicio de la demencia hasta la muerte es de diez años (IC del 95 % [9 – 12]). Hemos identificado una brecha de tiempo muy amplia entre los portadores de aproximadamente 37 años para el DCL: casos con inicio del DCL a los 33 años o tan tarde como a los 72. Se han evaluado otros genes, diferencias sociodemográficas y biomarcadores y se ha concluido que están significativamente asociados con esa expresividad variable (Acosta-Baena et al., 2023; Sepulveda-Falla et al., 2012; Velez-Pardo et al., 2004).

### **Factores Genéticos Modificadores de las Edades de Inicio**

#### **Homocigosis para la Mutación E280A- PSEN1.**

Los casos reportados hasta el 2010, todos fueron heterocigotos y se pensaba que la homocigosis era letal. Sin embargo, en el 2015 se reportaron 6 casos homocigotos en la cohorte. Seis mujeres y un hombre y solo dos casos con inicio de la EA. Estos sujetos afectados con una edad de inicio moderadamente acelerada en comparación con los heterocigotos. La demencia se presentó 5 y 13 años antes de la edad media de inicio de la cohorte (Kosik et al., 2015). Faltan nuevos estudios para confirmar estos hallazgos con una mayor muestra y no se analizaron otras variantes genéticas adicionales como lo mencionan los autores.

#### **APOE $\epsilon$ 4.**

APOE  $\epsilon$ 4 es el factor de riesgo más relevante para EA esporádica, pero en nuestra población, los resultados no han sido del todo concluyentes debido al tamaño de la muestra. Un primer estudio no identificó diferencias en la presentación de la enfermedad y alelos APOE (Lendon et al., 1997). Posterior estudio en el 2003 (Pastor et al., 2003), incluyendo 114 portadores de la mutación E280A de PSEN1, con 52 sujetos en etapa de demencia. Se concluye que los portadores del alelo  $\epsilon$ 4 de APOE tenían más probabilidades de desarrollar demencia a una edad más temprana que los sujetos sin el alelo  $\epsilon$ 4 ( $HR = 2,07$ ; IC 95% [1.07 – 3.99]). Posterior estudio sugirió estos mismos resultados, pero sin alcanzar significancia estadística para APOE  $\epsilon$ 4 (Vélez, Lopera et al., 2016).

En estudio trasversal (Langella, Bonta et al., 2024), se analizan mediciones de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL), un marcador de neurodegeneración que se eleva 22 años antes de la mediana de edad estimada de inicio del deterioro cognitivo leve (44 años). La comparación entre 788 portadores E280A PSEN1 de 18 a 75 años de edad (169 APOE $\epsilon$ 4+, 114 APOE $\epsilon$ 2+)

con 650 no portadores E280A de la misma edad (165 APOE $\epsilon$ 4+, 80 APOE $\epsilon$ 2+), concluye que sujetos con el alelo APOE $\epsilon$ 4 presentaron mayores elevaciones de NfL, pero comenzando alrededor de los 47,5 años de edad, 3 años después de la edad media de inicio de DCL de la cohorte.

### **APOE $\epsilon$ 2.**

En el estudio del 2003 se concluyó con 52 sujetos en demencia que APOE $\epsilon$ 2 tenía un modesto efecto desacelerador en la edad de inicio, estadísticamente no significativo (Pastor et al., 2003). Análisis con 93 pacientes demuestra que, los individuos que portan el alelo APOE $\epsilon$ 2 desarrollan EA a una edad más avanzada, mostrando una reducción de 12 años en la edad de aparición de la enfermedad en los portadores de E280A (Vélez, Lopera et al., 2016). En estudio longitudinal, se encuentra que este alelo retrasa todas las etapas de la enfermedad y la muerte de manera plausible y acumulativa ajustado por género, APOE  $\epsilon$ 4, episodios depresivos, educación, residencia rural, sin pareja estable, enfermedad tiroidea, consumo de tabaco, abuso de alcohol, abuso de drogas. Los sujetos portadores de E280A-PSEN1 y con APOE $\epsilon$ 2, la edad de aparición del DCL se retrasó en un 53.5 %, la demencia en un 59 % y en un 67 % la edad de muerte (Acosta-Baena et al., 2023).

### **APOE3 Christchurch.**

Se reportó un caso con mutación homocigota a APOE3 Christchurch (Ch), miembro de las familias colombianas, portador de la mutación PSEN1-E280A. Este individuo presentó inicio de DCL a edad de 70 años, tres décadas después de la mediana de inicio de DCL estimada para la población E280A-PSEN1 (Arboleda-Velasquez et al., 2019). Los heterocigotos parecen tener también mejor pronóstico. En 27 portadores de PSEN1 E280A heterocigotos para la variante APOE3<sup>Ch</sup>, la edad media de inicio del deterioro cognitivo fue de 52 años (IC 95% [51 – 58]), comparados con un grupo emparejado de portadores de PSEN1 E280A sin la variante APOE3<sup>Ch</sup>, cuya edad media de aparición fue de 47 años (IC del 95% [47 – 49]) (Quiroz et al., 2024).

### **Gen RELN (Mutación H3447R).**

Dentro de la cohorte colombiana E280A-PSEN1 se identificaron dos hermanos con edades de inicio tardías para lo esperado en la población. El caso más protegido fue el paciente masculino con edad de inicio de DCL a los 67 años y demencia a los 72. Su hermana, progresó a demencia etapa terminal hasta la edad de 72 años. Ambos casos con variante heterocigota en el gen reelina (RELN), mutación H3447R (Lopera et al., 2023).

### **Otras Variantes Genéticas.**

Tres variantes exónicas en 70 individuos se asociaron como modificadores de la edad de inicio: Variante en el Regulador de la D-aminoácido oxidasa (DAOA) (rs2391191,  $P = 1,94 \times 10^{-4}$ ,  $P_{FDR} = 9.34 \times 10^{-4}$ ). Proteína asociada a la clusterina 1 (CLUAP1, rs9790,  $P = 7.63 \times 10^{-4}$ ),  $P_{FDR} = 0.1832$ ) y Componente del complejo de exocistos 2 (EXOC2, rs17136239,  $P = 0.0325$ ,  $P_{FDR} = 0.391$ ) (Vélez, Rivera et al., 2016).

Posterior análisis, identificaron en el 2020 con 71 individuos afectados con la mutación E280A, variantes genéticas recesivas en Familia de portadores de solutos 9 miembros C1 (SLC9C1), Caseína Alfa S1 (CSN1S1) y Lisil oxidasa like 4 (LOXL4), que parecen retrasar la

edad de inicio de la demencia hasta 11, 6 y 9 años en promedio, respectivamente. Adicionalmente en el mismo estudio, se reporta que el genotipo recesivo CC en el gen Deshidrogenasa/Reductasa 4 like 2 (2DHRS4L2, rs2273946) acelera la edad de inicio en 8 años aproximadamente (Vélez et al., 2020).

En reciente análisis, se identificaron múltiples variantes en el receptor olfativo OR51B6, asociadas al bajo rendimiento en la prueba de memoria inmediata de la figura de Rey-Osterrieth (Sepulveda-Falla et al., 2024).

### ***Factores No Genéticos Asociados a la Edad de Inicio y Progresión de la Enfermedad de Alzheimer***

#### **Sexo.**

Todos los estudios realizados en la cohorte no han mostrado diferencias en las edades de inicio y progresión con respecto al sexo. Reciente estudio trasversal con biomarcadores tampoco mostró diferencias entre portadores versus no portadores sanos en función de la edad y el sexo. Sin embargo, en las mujeres portadoras a medida que presentan síntomas parece aumentar Nfl, más rápidamente que los hombres (Vila-Castelar et al., 2023).

Ser mujer también parece estar asociado a síntomas depresivos tempranos en esta cohorte, por lo que este factor indirectamente podría favorecer el rápido inicio de la demencia (Acosta-Baena et al., 2023).

#### **Educación.**

El inicio del deterioro cognitivo se retrasó tres años en los individuos con niveles educativos más altos en comparación con aquellos con niveles educativos más bajos, pero aquellos con un nivel educativo más alto, tuvieron un deterioro cognitivo más pronunciado después del inicio (Aguirre-Acevedo et al., 2016). El mayor nivel educativo se correlacionó de manera protectora y moderando el efecto de la APOE en el MMSE sin ajustar por otras covariables o desempeño cognitivo integral (Langella et al., 2023). Posteriores resultados mostraron que el nivel educativo no fue estadísticamente significativo en la progresión de los todos los estadios de la enfermedad ajustado por síntomas depresivos y sexo, APOE y otras covariables pertinentes (Acosta-Baena et al., 2023).

#### **Síntomas Depresivos.**

Los síntomas depresivos aceleraron el progreso y el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (Acosta-Baena et al., 2023). Los portadores de E280A con síntomas depresivos antes del deterioro cognitivo leve (DCL) desarrollan demencia más rápidamente que los portadores de E280A sin síntomas depresivos ( $HR = 1.95$ ; IC del 95 % [1.15 - 3,31]) (Acosta-Baena et al., 2023). Reciente análisis trasversal en 27 portadores se encontró que el volumen del hipocampo se correlacionó de manera inversa con los síntomas depresivos (Langella, Lopera et al., 2024).

No tener una pareja estable y los factores asociados con los síntomas depresivos tempranos (mujer, hipotiroidismo no tratado) también podrían afectar el pronóstico y, por lo tanto, la carga y los costos de la enfermedad de Alzheimer (Acosta-Baena et al., 2023).

**Estado Civil.**

No tener una pareja estable aceleró la aparición del DCL ( $HR = 1.6$ ; IC del 95% [1.03 – 2.47]) y la progresión a demencia ( $HR = 1.7$ ; IC del 95 % [1.09 – 2.6]) (Acosta-Baena et al., 2023).

**Lugar de Residencia.**

El lugar de residencia no parece afectar el pronóstico de la enfermedad. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre población rural y urbana; las edades de inicio o progresión de la enfermedad (Acosta-Baena et al., 2023).

**Hipotiroidismo.**

Los portadores de PSEN-1 E280A con hipotiroidismo en tratamiento tuvieron una edad de demencia y edad de muerte más tardías (Acosta-Baena et al., 2023). Puede haber genes asociados a esta patología que interfieran con la EA o el uso del medicamento pudiera estar relacionado con la progresión. Faltan más estudios al respecto.

**Factores Cardiovasculares.**

Portadores con antecedentes de diabetes e hipertensión tuvieron un deterioro cognitivo más pronunciado después del inicio (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

**Tabaquismo y Drogas.**

El antecedente de consumo de tabaco y alcohol parece también estar asociado a un deterioro cognitivo pronunciado una vez inicia la enfermedad (Aguirre-Acevedo et al., 2016). El consumo de marihuana no fue concluyente (Ramos et al., 2022).

**Parte 3. Observaciones Finales**

Las edades de inicio de la enfermedad por mutación E280A son muy variables en todas las etapas, con amplio rango de presentación, lo que confirma las diferencias individuales en la expresión genética. Aunque su causa es monogénica, se han identificado muchos otros genes que se asocian a la progresión de la enfermedad. La genética simple, o mendeliana, explica su penetrancia completa a edades reportadas; sin embargo, hemos detectado algunos casos con edades de inicio de la enfermedad con valores atípicos. Estos casos llamaron la atención dentro de la cohorte y algunos se han podido analizar su ADN y cerebro antes y después de la muerte, dando pistas de la complejidad de la EA y de sus implicaciones a múltiples niveles genéticos y moleculares.

Nuestras observaciones en portadores de esta mutación específica nos hacen pensar que la enfermedad se comporta con deterioro variable en diversas funciones cognitivas en el mismo sujeto, a través del tiempo, (preDCL asintomático) pero con instauración de la alteración en la memoria finalmente (preDCL sintomático). Cuando el deterioro cognitivo es evidente, se puede visualizar un patrón constante en las posteriores evaluaciones neuropsicológicas, sin recuperación en el tiempo, comprometiendo la memoria y múltiples dominios, hasta afectar las actividades de la vida cotidiana. Se hipotetiza que esa falla generalizada inicial en múltiples dominios cognitivos pueda ser explicada por diferentes vías genéticas que influyen en la resistencia y resiliencia a la enfermedad; y a la capacidad del individuo a responder a esa alteración monogénica principal por alteración sináptica variable y generalizada (Scheff et al.,

2007), que, en estadios más avanzados, se vuelve constante y específica para hipocampo y memoria.

El profesor Francisco Lopera en sus últimos años estuvo enfocado en demostrar que la genética del envejecimiento exitoso está asociada a la genética protectora para la EA. Los genes modificadores de la edad de inicio en la EAAD E280A, pueden dar también pistas de mecanismos asociados al envejecimiento y a la EA esporádica.

El sueño de Lopera de “la no progresión” parece estar lejos, aunque existan actualmente algunos medicamentos con resultados aparentemente favorables (Mahase, 2025). La terapia génica puede en un futuro llegar a ser una posibilidad, si se logran superar las dificultades técnicas y sus implicaciones éticas. Teniendo en cuenta que la eficacia terapéutica depende del conocimiento completo de la patogénesis de la enfermedad y de la especificidad temporal y espacial requerida para la expresión génica (Sudhakar y Richardson, 2019). La factibilidad en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer parece lejos de alcanzar, pero solo el tiempo nos lo dirá.

### Referencias

- Acosta-Baena, N., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Velilla-Jiménez, L., Villegas-Lanau, C. A., Sepúlveda-Falla, D., Arcos-Burgos, M., y Lopera, F. (2023). Early depressive symptoms predict faster dementia progression in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 92(3), 911–923. <https://doi.org/10.3233/JAD-221294>
- Acosta-Baena, N., Sepúlveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Saldarriaga, A., Lopera, F., y Williams, A. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 10(7352), 213–220. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1465>
- 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>
- Allegri, R. F., Frank B., G., Fernando E., T., y Buschke, H. (2008). Mild cognitive impairment: Believe it or not? *International Review of Psychiatry*, 20(4), 357–363. <https://doi.org/10.1080/09540260802095099>
- Arango Lasprilla, J. C., Iglesias, J., y Lopera, F. (2003). Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280A in the presenilin 1 gene. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 18(3), 137–146. <https://doi.org/10.1177/153331750301800306>
- 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., Pardiella-Delgado, E., ... 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), 515–528. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00041-4)
- Ardila, A., Rosselli, M., y Puente, A. E. (1999). Neuropsychological evaluation of the Spanish-speaker: A reply to artiola i fortuny (1996). *The Clinical Neuropsychologist*, 13(4), 537–542. [https://doi.org/10.1076/1385-4046\(199911\)13:04;1-Y;FT537](https://doi.org/10.1076/1385-4046(199911)13:04;1-Y;FT537)
- Calle, J., y Lopera, F. (1998). Alzheimer familiar por mutación paisa: revisión de las historias clínicas del siglo XX en el Hospital Mental de Antioquia. *Acta Neurológica Colombiana*, 14(3), 148–156.
- Clark, R. F., Hutton, M., Fuldner, M., Froelich, S., Karran, E., Talbot, C., Crook, R., Lendon, C., Prihar, G., He, C., Korenblat, K., Martinez, A., Wragg, M., Busfield, F., Behrens, M. I., Myers, A., Norton, J., Morris, J., Mehta, N., ...Goate, A. (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>
- 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.
- Doody, R. S., Pavlik, V., Massman, P., Rountree, S., Darby, E., y Chan, W. (2010). Predicting progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2(1), 2. <https://doi.org/10.1186/alzrt25>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., y Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS&#x2013;ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Ertekin-Taner, N. (2010). Genetics of Alzheimer disease in the pre- and post-GWAS era. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2(1), 3. <https://doi.org/10.1186/alzrt26>
- Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., Tariot, P. N., Silverman, J. M., Clark, C. M., Welsh-Bohmer, K. A., y Heyman, A. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimer's & Dementia*, 4(2), 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.005>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Kosik, K. S., Muñoz, C., Lopez, L., Arcila, M. L., García, G., Madrigal, L., Moreno, S., Ríos Romenets, S., Lopez, H., Gutierrez, M., Langbaum, J. B., Cho, W., Suliman, S., Tariot, P. N., Ho, C., Reiman, E. M., y Lopera, F. (2015). Homozygosity of the autosomal dominant Alzheimer disease presenilin 1 E280A mutation. *Neurology*, 84(2), 206–208. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001130>
- 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*, 10(5S), S277-S283.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.005>
- Langella, S., Barksdale, N. G., Vasquez, D., Aguillon, D., Chen, Y., Su, Y., Acosta-Baena, N., Acosta-Uribe, J., Baena, A. Y., Garcia-Ospina, G., Giraldo-Chica, M., Tirado, V., Muñoz, C., Ríos-Romenets, S., Guzman-Martínez, C., Oliveira, G., Yang, H.-S., Vila-Castelar, C., Pruzin, J. J., ... Quiroz, Y. T. (2023). Effect of apolipoprotein genotype and educational attainment on cognitive function in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 14(1), 5120. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40775-z>
- Langella, S., Bonta, K., Chen, Y., Su, Y., Vasquez, D., Aguillon, D., Acosta-Baena, N., Baena, A. Y., Garcia-Ospina, G., Giraldo-Chica, M., Tirado, V., Muñoz, C., Ríos-Romenets, S., Guzman-Martínez, C., Pruzin, J. J., Ghisays, V., Arboleda-Velasquez, J. F., Kosik, K. S., Tariot, P. N., ... Quiroz, Y. T. (2024). Impact of APOE  $\epsilon$ 4 and  $\epsilon$ 2 on plasma neurofilament light chain and cognition in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 16(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01572-y>

- Langella, S., Lopera, F., Baena, A., Fox-Fuller, J. T., Munera, D., Martinez, J. E., Giudicessi, A., Vannini, P., Hanseeuw, B. J., Marshall, G. A., Quiroz, Y. T., y Gatchel, J. R. (2024). Depressive symptoms and hippocampal volume in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 20(2), 986–994. <https://doi.org/10.1002/alz.13501>
- 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 L., J. C., Anthony, D. C., Koo, E. H., Goate, A. M., Selkoe, D. J., y Arango V., 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>
- Lendon, C. L., Martinez, A., Behrens, I. M., Kosik, K. S., Madrigal, L., Norton, J., Neuman, R., Myers, A., Busfield, F., Wragg, M., Arcos, M., Viana, J. C. A., Ossa, J., Ruiz, A., Goate, A. M., y Lopera, F. (1997). E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Human Mutation*, 10(3), 186–195. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H)
- 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., 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. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540340027028>
- 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., ... 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>
- Mahase, E. (2025). Lecanemab and donanemab: NICE reconsiders controversial Alzheimer's drugs. *BMJ*, 388, r463. <https://doi.org/10.1136/bmj.r463>
- Morris, J. C., y Cummings, J. (2005). Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(3), 235–262. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-7306>
- Mosconi, L., Pupi, A., y De Leon, M. J. (2008). brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147(1), 180–195. <https://doi.org/https://doi.org/10.1196/annals.1427.007>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.
- Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., García, G., Tirado, V., Norton, J., Ríos, S., Martínez, M., Kosik, K. S., Lopera, F., y Goate, A. M. (2003). Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Annals of Neurology*, 54(2), 163–169. <https://doi.org/10.1002/ana.10636>

- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Kokmen, E., Waring, S. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., y Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9(Suppl. 1), 65–69. <https://doi.org/10.1017/S1041610297004717>
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., y DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) [RETIRED]. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133–1142. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.9.1133>
- Ramos, C., Villalba, C., García, J., Lanata, S., López, H., Aguillón, D., Cordano, C., Madrigal, L., Aguirre-Acevedo, D. C., y Lopera, F. (2022). Substance use-related cognitive decline in families with autosomal dominant Alzheimer's disease: A cohort study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 85(4), 1423–1439. <https://doi.org/10.3233/JAD-215169>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., y de Leon, M. J. (2007). Mild cognitive impairment (MCI): A historical perspective. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 18–31. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006394>
- Reisberg, B., y Gauthier, S. (2007). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 1–16. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006412>
- Reisberg, B., Pritchep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., Monteiro, I., Torossian, C., Vedvyas, A., Ashraf, N., Jamil, I. A., y de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1S1), S98–S108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.11.017>
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., DeKosky, S. T., y Mufson, E. J. (2007). Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, 68(18), 1501–1508. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260698.46517.8f>
- Sepulveda-Falla, D., Glatzel, M., y Lopera, F. (2012). Phenotypic profile of early-onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(1), 1–12. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120907>
- Sepulveda-Falla, D., Vélez, J. I., Acosta-Baena, N., Baena, A., Moreno, S., Krasemann, S., Lopera, F., Mastronardi, C. A., y Arcos-Burgos, M. (2024). Genetic modifiers of cognitive decline in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 20(4), 2873–2885. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/alz.13754>
- Sudhakar, V., y Richardson, R. M. (2019). Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics*, 16(1), 166–175. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00694-0>
- 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>
- Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D. C., Pineda, D. A., y Lopera, F. (2008). Análisis de las intrusiones en una prueba de memoria como posible marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A de la presenilina-1. *Revista de Neurología*, 47(6), 290–294. <https://doi.org/10.33588/rn.4706.2008148>
- Vélez, J. I., Lopera, F., Sepulveda-Falla, D., Patel, H. R., Johar, A. S., Chuah, A., Tobón, C., Rivera, D., Villegas, A., Cai, Y., Peng, K., Arkell, R., Castellanos, F. X., Andrews, S. J., Silva Lara, M. F., Creagh, P. K., Easteal, S., de Leon, J., Wong, M. L., ... Arcos-Burgos, M. (2016). APOE\*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 916–924. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.177>
- Vélez, J. I., Lopera, F., Silva, C. T., Villegas, A., Espinosa, L. G., Vidal, O. M., Mastronardi, C. A., y Arcos-Burgos, M. (2020). Familial Alzheimer's disease and recessive modifiers. *Molecular Neurobiology*, 57(2), 1035–1043. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01798-0>
- Vélez, J. I., Rivera, D., Mastronardi, C. A., Patel, H. R., Tobón, C., Villegas, A., Cai, Y., Easteal, S., Lopera, F., y Arcos-Burgos, M. (2016). A mutation in daoa modifies the age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's Disease. *Neural Plasticity*, 2016, 9760314. <https://doi.org/10.1155/2016/9760314>
- Velez-Pardo, C., Arellano, J. I., Cardona-Gomez, P., Del Rio, M. J., Lopera, F., y De Felipe, J. (2004). CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*, 45(7), 751–756. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.55403.x>
- Vila-Castelar, C., Chen, Y., Langella, S., Lopera, F., Zetterberg, H., Hansson, O., Dage, J. L., Janelidze, S., Su, Y., Chen, K., Pluim McDowell, C., Martinez, J. E., Ramirez-Gomez, L., Garcia, G., Aguillon, D., Baena, A., Giraldo-Chica, M., Protas, H. D., Ghisays, V., ... Quiroz, Y. T. (2023). Sex differences in blood biomarkers and cognitive performance in individuals with autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 19(9), 4127–4138. <https://doi.org/10.1002/alz.13314>