

Variante Paisa del Alzheimer:

La enfermedad y la curación en el mismo ser.

Francisco Lopera* , Daniel Vásquez*

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

Correspondencia:

Francisco Lopera:
francisco.lopera@gna.org.co

Cómo citar: Francisco Lopera; Vásquez Daniel (2022). Variante Paisa del Alzheimer: la enfermedad y la curación en el mismo ser. *Anales de la Academia de Medicina de Medellín (An Acad Med Medellín)* 18(2):18-25. Doi: <https://doi.org/10.56684/ammd/2022.2.12>

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta a más de 47 millones de personas en el mundo y se caracteriza histopatológicamente por depósitos de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares que se acompañan de inflamación y neurodegeneración. Las etapas de esta enfermedad pueden clasificarse en clínicas y preclínicas y estas a su vez pueden subdividirse según distintos criterios. Además, dos tipos de genética se han asociado a la Enfermedad de Alzheimer, la simple (determinista) y la compleja (de susceptibilidad). De la genética simple, la variante *PSEN1-E280A*, también llamada variante “paisa”, es causal de EA autosómica dominante de

inicio precoz y es llamada así porque es en Antioquia la región con más portadores identificados. Doscientos cincuenta y dos personas asintomáticas de esa variante participaron en el estudio de prevención secundaria API Colombia. Hemos identificado, además, otras 12 variantes patogénicas en el gen de *PS1*, familias que participarán en estudios de prevención primaria y secundaria en los próximos años. Finalmente, el descubrimiento de una paciente con un factor genético protector para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (*APOE3-christchurch* homocigoto) ha abierto un campo de estudio prometedor en mecanismos moleculares que podrían usarse para el desarrollo de estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Alzheimer autosómico dominante, Presenilina 1; Mutación de Causalidad del Alzheimer, mutación protectora del Alzheimer, Colombia

Abstract

Alzheimer's disease (AD) affects more than 47 million people worldwide, characterized at the molecular level by deposits of amyloid plaques and neurofibrillary tangles with inflammation and neurodegeneration. The stages of this disease can be classified into preclinical and clinical, these two stages are subdivided according to different criteria. Two types of genetics mechanisms have been associated with Alzheimer's disease, simple (deterministic) and complex (susceptibility). In the simple genetics, the PSEN1-E280A variant, also called "paisa" variant, is the proposed cause of the autosomal dominant early-onset AD type, so called because Antioquia has the largest number of carriers worldwide. The Neurosciences Group of Antioquia has identified and followed 25 families with 252 members with the "Paisa" variant, they have participated in the API Colombia study for the prevention of Alzheimer's disease. We have identified 12 other pathogenic variants. We are going to participate in primary and secondary prevention studies in the future. The discovery of a patient with a protective genetic factor for the development of Alzheimer's disease (APOE3-Christchurch homozygote) has opened a promising field of study in molecular mechanisms that could be used for the development of therapeutic strategies.

Keywords: Alzheimer's disease (AD); Autosomal Dominant AD, Presenilin 1; Mutation of causality for AD, Protector mutation for AD, Colombia.

A continuación se presenta un resumen de los avances de la Enfermedad de Alzheimer en el mundo y en Antioquia basado en la conferencia presentada el 21 de octubre del 2020 a la Academia de Medicina de Medellín con motivo de la designación como *Miembro Honorario Especial y Personaje del Año en Antioquia 2020* a Francisco Lopera.

Epidemiología y costos de la demencia en el mundo

Actualmente hay más de 47 millones de personas con demencia en el mundo, la mayoría de ellos con Enfermedad de Alzheimer (EA) (1). Esto hace que la demencia sea considerada una epidemia silenciosa de alto costo y uno de los mayores desafíos mundiales en salud y en cuidado social para el siglo XXI (1).

Los costos mundiales de la demencia para el año 2015 se estimaron en 818 mil millones de dólares (US\$), y se calcula que llegarán a 2 billones (US\$) para el año 2030 (2).

Enfermedad de Alzheimer: definición y fisiopatología

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza a nivel microscópico por abundantes depósitos extracelulares de **placas de amiloide**, depósitos intracelulares de **ovillos neurofibrilares**, inflamación y neurodegeneración. Todo esto se asocia con muerte neuronal que macroscópicamente se evidencia con atrofia cerebral, y a nivel clínico, con una pérdida de memoria y otras funciones cognitivas. Este deterioro progresivo de las funciones cognitivas ocasiona una afectación de las capacidades instrumentales y posteriormente de las capacidades básicas de la vida diaria, llevando al paciente a una pérdida de la autonomía y de la independencia, que le obliga a requerir de supervisión y cuidado permanente (Figura 1) (3).

Según la hipótesis de la cascada amiloidea, el amiloide es el primer residuo proteico que se deposita en el cerebro en la EA. Este surge del metabolismo anormal de la **Proteína Precursora Amiloide** (APP, por sus siglas en inglés), la cual tiene un fragmento en su interior llamado beta-amiloide ($A\beta$). En condiciones normales, el $A\beta$ es clivado por la enzima alfa-secretasa para producir 2 fragmentos con actividad neurotrófica y neuroprotectora. Sin embargo, en la EA actúan las β - y γ -secretasas produciendo, entre otros, los fragmentos $A\beta$. Estos se van a agregar formando la placa difusa de amiloide que luego madura a placa neurítica o placa senil (Figura 1)(3).

El otro producto proteico que se deposita en el cerebro en la EA es la proteína Tau. Esta proteína envuelve la tubulina y le da permeabilidad a los microtúbulos. Sin embargo, si la proteína Tau se fosforila, el microtúbulo se colapsa sobre sí mismo, dañando el transporte axonal, y se forma un ovillo neurofibrilar (Figura 1) (3).

Así, la **hipótesis de la cascada amiloide** plantea que el depósito de $A\beta$ produce inflamación asociada a la activación de la microglia como mecanismo de defensa, lo cual hiperfosforila la proteína tau, daña el transporte axonal por colapso de los microtúbulos, y, por consiguiente, produce los ovillos neurofibrilares. Todo esto produce cambios neuroquímicos, muerte neuronal, atrofia cerebral y clínicamente lleva a la demencia (3).

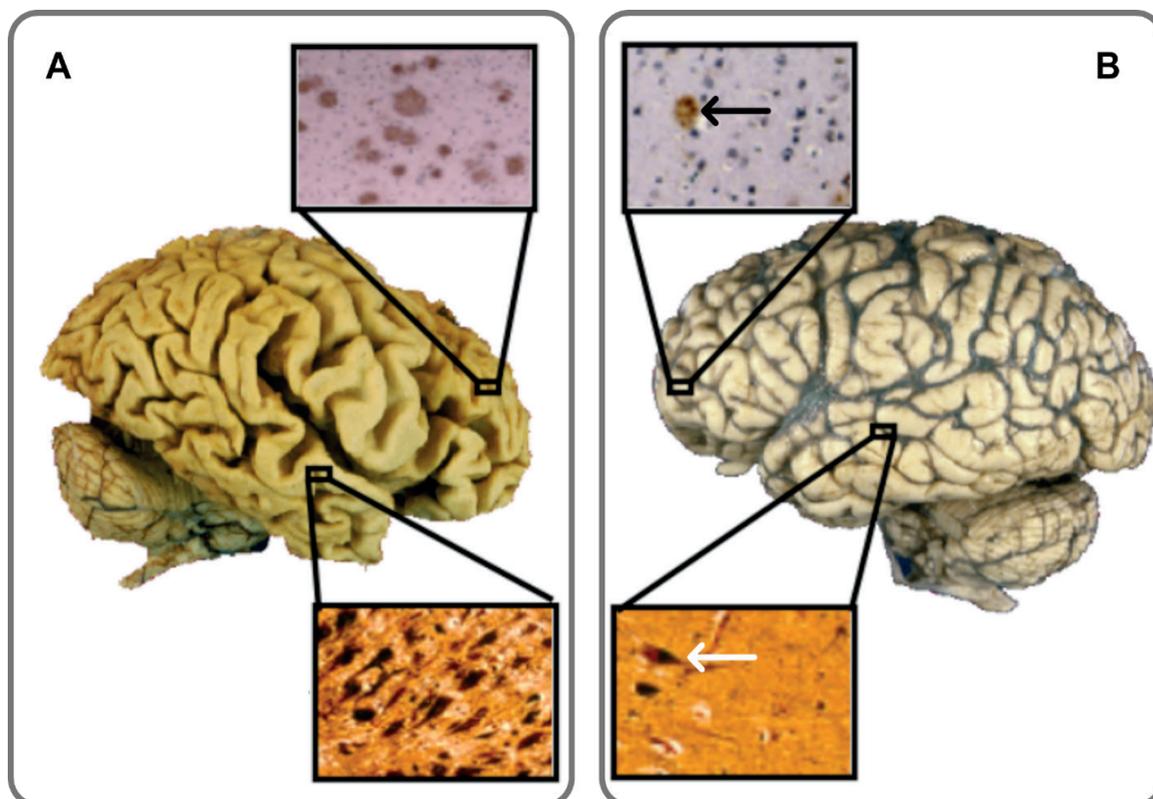


FIGURA 1.

- A) Cerebro de un individuo con demencia por Enfermedad de Alzheimer con cambios atróficos generalizados (disminución de volumen, aumento de surcos, pérdida de circunvoluciones). En el recuadro superior se observan múltiples placas amiloides y en el recuadro inferior múltiples ovillos neurofibrilares.
- B) Cerebro de un individuo sin Enfermedad de Alzheimer, macroscópicamente normal. En el recuadro superior se señala una única placa amiloide (flecha negra), y en el inferior un ovillo neurofibrilar (flecha blanca). Imagen cortesía de Harry V. Vinters, MD. University of California, Los Ángeles (UCLA).

Genética de la Enfermedad de Alzheimer

Hay dos tipos de genética que se han vinculado con la EA, la compleja y la simple. La **genética compleja**, presente en la mayoría de los casos de EA esporádico en el mundo, incluye diversos genes que aumentan el riesgo de desarrollar la EA (genes de susceptibilidad o de riesgo). De estos, uno de los más relevantes es el gen de riesgo llamado **apolipoproteína E (APOE)** (4). Ninguno de los genes de susceptibilidad tiene el poder de causar la enfermedad de Alzheimer, como sí sucede con los genes de causalidad.

Por su parte, la **genética simple** es una genética mendeliana, que explica alrededor del 1% de los casos de EA en el mundo, y que incluye, hasta ahora, sólo 3 genes identificados que causan la enfermedad (genes de causalidad o deterministas) con un patrón de herencia autosómico dominante (4). Estos genes son *APP* en el cromosoma 21, *PSEN1* en el cromosoma 14 y *PSEN2* en el cromosoma 1.

Alzheimer familiar autosómico dominante

En el mundo se han reportado más de 500 familias con aproximadamente 452 variantes genéticas en los genes de causalidad asociadas con EA autosómica dominante. De estas, 323

variantes de *PSEN1*, 66 variantes de *APP*, y 63 variantes de *PSEN2* se consideran patogénicas o probablemente patogénicas (5).

La variante "Paisa" (*PSEN1-E280A*), llamada así por ser Antioquia la región del mundo con más portadores identificados de la misma, es la variante más frecuente de *PSEN1* (6) y su efecto patogénico tiene una penetrancia del 100%, lo cual significa que todos los individuos que la tienen desarrollarán EA si cumplen la edad suficiente (7,8).

La variante *PSEN1-E280A* se da por un cambio del aminoácido alanina por ácido glutámico en el codón 280 de la proteína Presenilina 1, que hace parte de la enzima γ -secretasa y se identificó en Colombia por primera vez en 1984 en la familia nombrada como C1 en Belmira, Antioquia (A). Posteriormente, en Angostura, (A), se identificó la familia C2, en Yarumal (A) la familia C3, y así sucesivamente hasta completar 25 familias multigeneracionales en todo el departamento de Antioquia (9).

De las 25 familias conocidas actualmente, en 13 se ha identificado un tronco común que data del año 1745. También, mediante análisis de identidad por descendencia se ha confirmado el origen europeo y su fecha aproximada (9). Aunque aún hay 12 familias colombianas que no se han podido identificar mediante las partidas de bautismo en los pueblos de Antioquia, posiblemente hacen parte de este mismo tronco común.

Hasta el día de hoy, estas 25 familias tienen más de 6000

miembros y en el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) hemos podido registrar y evaluar por lo menos, con una evaluación médica neurológica, neuropsicológica, y muestra de sangre para genotipificación, a 5846 de ellos. Además, 1119 son portadores vivos de la variante paísa y están afectados con la enfermedad o la van a sufrir en los próximos años.

El continuo de la Enfermedad de Alzheimer por estadios

Gracias a nuestro seguimiento a miembros sanos de estas familias, el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) de la Universidad de Antioquia (UdeA) ha podido estudiar los estados pre-demeniales de la enfermedad. Basados en esto, clasificamos en dos grandes grupos a 449 individuos portadores de la variante “paísa”, sanos y afectados cognitivamente. Luego, a los afectados los separamos en 4 grupos: demencia, deterioro cognitivo leve (DCL), pre-DCL sintomático, y pre-DCL asintomático (10).

Encontramos, en nuestro estudio, que quienes cumplían con los criterios del DSM-IV para demencia, tenían una edad de inicio en promedio de 49 años, una progresión aproximada de 10 años y los afectados morían alrededor de los 59 años. Con respecto al DCL, este precede a la demencia, empieza en promedio a los 44 años, y tiene una duración aproximada de 5 años. Además, el pre-DCL sintomático, que se caracteriza por quejas subjetivas de memoria sin impacto en las actividades instrumentales de la vida diaria, empieza en promedio a los 38, y el pre-DCL asintomático empieza a los 34 (IC95% 30-36) años de edad (10).

En el año 2011 viajamos con cincuenta miembros de las familias con la mutación “paísa” desde Antioquia, Colombia, hacia el Instituto Banner en Phoenix, Arizona, Estados Unidos. Allí, se les realizaron neuroimágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET)-amiloide usando florbetapir. De estos, 4 tenían demencia leve, 7 tenían deterioro cognitivo leve, 20 personas eran sanas cognitivamente y no portadoras de la variante paísa, y 19 eran portadoras asintomáticas. Mientras que todos los afectados mostraron tener depósito de A β ,

ninguno de los no portadores fue positivo para amiloide. Además, todos los portadores sanos mayores de 28 años tenían depósito de A β , en contraste con los menores de esta edad, que eran negativos para depósito A β . Este estudio nos permitió concluir entonces que la amiloidosis en la población antioqueña con la variante E280A en PSEN1 empieza a los 28 años de edad (11).

También, en el año 2019, viajamos con otros miembros de estas familias al Massachusetts General Hospital en Boston, Estados Unidos, para estudiar la taupatía a nivel cerebral. Allí encontramos que los portadores de 28 años estaban limpios de tau cerebral y sólo en los mayores de 38 años, es decir, 10 años después de la beta-amiloidosis cerebral, había depósitos de tau cerebral visible en la imagen de PET-tau (12).

Por otro lado, los estudios de líquido cefalorraquídeo en portadores asintomáticos de la mutación “paísa”, han evidenciado menores niveles de A β comparado con los no portadores, y estos niveles descienden a una mayor edad en los portadores, pero no en los no portadores (13). Además, con estudios en plasma para concentración de tau fosforilado 217 (p-Tau 217) y concentración de cadenas ligeras de neurofilamento (NfL), hemos encontrado que, a partir de los 24 años, la curva de concentración de los portadores se separa de la de los no portadores, siendo significativamente mayores para los primeros (14). Estos niveles siguen aumentando con la edad y a medida que avanzan hacia el DCL y la demencia.

También, en un estudio que evaluó el punto de cambio en las pruebas cognitivas en personas asintomáticas en la fase preclínica de la enfermedad, se encontró que a los 32 años de edad se empieza a notar por primera vez un deterioro en la prueba de memoria de 10 palabras del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD), antes incluso de que la persona evidencie quejas subjetivas de memoria (15).

Según los anteriores hallazgos, la fase pre-sintomática (silenciosa), puede subdividirse en varias



fases. La **Fase 0** va desde el nacimiento de los portadores de la variante *PSEN1-E280A* hasta los 24 años, cuando por primera vez podemos ver bajos niveles de A β en el líquido cefalorraquídeo, y altos niveles de NfL y p-Tau 217 en plasma (13,14). La **Fase 1** va de los 24 a los 28 años, cuando se evidencia el depósito de A β en el PET-amiloide. La **Fase 2** va de los 28 hasta los 32 años, cuando podemos notar una disminución de 2 desviaciones estándar en la prueba de memoria de 10 palabras del CERAD con respecto a los no portadores sanos y sin que la persona se queje de memoria (11,15). La **Fase 3** va de los 32 hasta los 38 años, cuando se puede evidenciar depósito cerebral de Tau en la imagen de PET-tau (12). Y finalmente, la **Fase 4**, va desde los 38 hasta los 44 años, cuando empieza el DCL o fase amnésica de la enfermedad, también llamada Alzheimer prodrómico.

La fase clínica de la enfermedad empieza con el DCL a los 44 y se continúa con la demencia a los 49, hasta la muerte hacia los 59 años de edad.

¿Cuándo se debería intervenir?

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

La curva de la beta-amiloidosis empieza a aumentar desde los 28 años en la etapa preclínica hasta la etapa clínica (DCL) que tiene una meseta. La curva de la disfunción sináptica es un fenómeno preclínico, igualmente, aunque posterior a la amiloidosis, y es seguido por el daño neuronal mediado por tau. Luego, aparecen cambios en la estructura macroscópica cerebral y cognitivos. Aunque estos últimos progresan en la etapa clínica, el único fenómeno que se inicia en la etapa clínica propiamente dicha es el deterioro funcional (16).

La mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos para la EA se han centrado en tratar pacientes en la etapa clínica y probablemente esto explica las limitaciones en el alcance del tratamiento de la enfermedad.

En la práctica clínica actual solo podemos ofrecer

tratamiento paliativo a los pacientes con demencia y tratamientos de prevención terciaria a pacientes con DCL, (17) para tratar de evitar su progresión a la demencia. Sin embargo, mejor que la prevención terciaria, es la prevención secundaria; es decir, en personas asintomáticas, pero con cambios patológicos de la enfermedad. Esto último fue lo que hicimos en el estudio **API Colombia (clinicaltrials.gov NCT01998841)**.

La población de API Colombia se conformó inicialmente con gente sana, asintomática cognitivamente, y que ya tenía los cambios cerebrales de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento busca limpiar el cerebro de las especies de amiloide que producen las placas del mismo, y con esto, evitar que se active la cascada de eventos que lleva a la persona al DCL y luego a la demencia.

En el estudio de prevención secundaria API Colombia, financiado por el Instituto Nacional del Envejecimiento y el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, por el Instituto Banner, Genentech y Roche, incluimos miembros de 25 familias con EA por la variante *PSEN1-E280A*. De estos, un grupo de portadores recibió el anticuerpo monoclonal experimental crenezumab, y otro grupo de portadores recibió placebo, al igual que un grupo de no portadores de la misma variante. En ellos estudiamos marcadores cognitivos, de neuroimagen, de líquido cefalorraquídeo, de plasma, y de suero, desde el año 2013 hasta el año 2022.

Aunque los resultados preliminares favorecen al grupo que recibió crenezumab, estos no demostraron eficacia clínicamente significativa con respecto a los que recibieron placebo (18). Sin embargo, queda pendiente evaluar si el crenezumab tiene o no eficacia biológica en esta población, cuando se terminen de evaluar los desenlaces en los estudios de biomarcadores.

Para el reclutamiento del estudio API Colombia, hicimos una campaña en todo el país en donde invitamos a la gente que tuviera un familiar con Alzheimer o con demencia precoz o con pérdida grave de la memoria antes de los 60 años, a donar una muestra de sangre para estudio genético. Así, de las 1000 muestras de sangre recibidas, solamente 8 tenían la variante “paisa” y a esas familias

las invitamos a participar en API Colombia.

Además, las otras muestras de sangre que resultaron negativas fueron estudiadas por genoma total con la colaboración de la Universidad de California, Santa Bárbara, y en éstas encontramos otras 12 variantes patogénicas de *PSEN1* en todo el país. De estas variantes, siete son de origen europeo, una de origen africano y tres de origen amerindio (19). Es decir, que hay muchas más familias en Colombia con Alzheimer hereditario, contradiciendo lo que nosotros mismos durante 30 años creímos, que sólo existía la variante paisa en Colombia.

Este descubrimiento pone a Colombia en una situación privilegiada en el mundo para realizar estudios de prevención primaria y secundaria de la EA.

La prevención primaria consistiría en tratar a las personas jóvenes de estas familias con algún método que impida la producción y el depósito de A β . En el GNA tendremos la oportunidad de ofrecer en el programa API los tratamientos de prevención primaria a 400 jóvenes menores de 28 años portadores de la variante paisa, y en el programa (Dominantly Inherited Alzheimer Network) DIAN, a los jóvenes de las otras mutaciones recién descubiertas.

El sueño de los investigadores en demencia en el mundo es desarrollar el plan 5/50. Este plan postula que si se logra retrasar 5 años el inicio de los síntomas de la EA, podríamos reducir la prevalencia y el costo de la enfermedad en un 50% (20). Para ello se están impulsando las políticas de salud pública para controlar 12 principales factores de riesgo de demencia modificables, que son: el bajo nivel educativo, la hipertensión arterial, hipoacusia, tabaquismo, obesidad, depresión, inactividad física, diabetes, aislamiento social, consumo excesivo de alcohol, traumas encefalocraneanos y la contaminación del aire (21). Controlando estos 12 factores de riesgo podríamos prevenir el 40% de las demencias, ya que el 60% restante se consideran demencias no prevenibles, porque son producidas por factores genéticos o desconocidos, aparentemente no modificables.

Sin embargo, en el GNA, creemos que hay manera de prevenir también ese 60% de demencias producidas por factores genéticos. Si retrasamos en 30

años el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer podríamos reducir su prevalencia y su costo en un 100%, lo que equivaldría, en términos prácticos, a la curación de la enfermedad.

La mutación protectora del Alzheimer

En el GNA hemos descubierto que una forma aparentemente no modificable de la enfermedad de Alzheimer, como la forma genética autosómica dominante, puede retrasarse naturalmente por 30 años, lo cual en la práctica equivale a la curación de la enfermedad.

En noviembre del 2019 publicamos el reporte de caso de una mujer paisa de las familias de Antioquia, portadora de la variante *PSEN1-E280A*, pero que además era homocigota para la variante *APOE3-christchurch (R136S)*. Cuando la conocimos tenía 70 años, era asintomática, y no fue sino hasta los 72 años que inició su DCL; casi 30 años después de lo esperable. Aunque esta paciente evidenció grandes concentraciones de amiloidosis en el PET-amiloide en todo su cerebro, el PET-tau mostró un depósito mucho menor en comparación con una familiar de 44 años igualmente portadora de la variante paisa y en el mismo estadio clínico (22).

En conclusión, esta paciente es un ser muy especial en el mundo, porque es la única reportada que tiene al mismo tiempo una variante que le causa EA y otra, la *APOE3-christchurch*, que la protege de la EA al mismo tiempo que le genera hiperlipoproteïnemia tipo III (22).

Los estudios muestran que la proteína *APOE3-christchurch*, causante de hiperlipoproteïnemia tipo III, tiene la más baja habilidad de unirse a los proteoglicanos de heparán sulfato, previniendo la taupatía, en contraposición del *APOE4* que muestra una gran afinidad por el mismo. Esto postula entonces un mecanismo biológico con gran potencial terapéutico para la prevención o curación de la EA que podría replicarse mediante terapia génica o farmacológica (22).



¿Y ahora qué sigue?

Habiendo hecho un recorrido sobre lo que ha sido la investigación en Alzheimer en Colombia por parte del GNA, queremos presentar el plan de acción para los próximos 10 años.

Como grupo, estamos comprometidos con la prevención, no sólo de la EA, sino de todas las enfermedades neurodegenerativas. A partir de los grupos poblacionales que hemos identificado en estos años, los objetivos durante la siguiente década son hacer estudios transversales y longitudinales de todos estos grupos, identificar nuevos grupos con enfermedades neurodegenerativas o poblaciones especiales, y en todos ellos, buscar genes o factores ambientales de causalidad, de susceptibilidad, protectores y aceleradores.

En este proceso vamos a continuar también con estudios de biomarcadores clínicos, químicos, imaginológicos, neurofisiológicos, estudios toxicológicos, y también de investigación básica como lo hacemos ahora con modelos de Alzheimer en ratones, modelos de Parkinson en moscas, y fomentando la investigación traslacional para pasar conocimiento de la investigación básica a la clínica, haciendo ensayos clínicos no farmacológicos y también probando medicamentos experimentales que busquen prevenir la enfermedad.

Además, los dos componentes transversales que acompañan este plan de desarrollo son: el plan social de educación, apoyo y acompañamiento a

las familias, y el plan de recolección de muestras biológicas, que busca crecer el biobanco del GNA, el cual es muy importante para la investigación de las enfermedades neurodegenerativas.

Aspiramos pues que en 10 años podamos aportar conocimiento relevante para la prevención del Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Agradecimientos

Agradecemos a todas las familias de Antioquia y Colombia que han participado en estas investigaciones y que sin ellas no hubiera sido posible presentar estos aportes que se han realizado en la lucha contra la Enfermedad de Alzheimer en el mundo. Gracias también a los patrocinadores: Instituto Banner de Arizona, Genentech, Roche, Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. De igual manera, a la Universidad de Antioquia, a su Facultad de Medicina, a la Sede de Investigación Universitaria-SIU, a la Fundación UdeA, a la IPS Universitaria de la UdeA, al Hospital Pablo Tobón Uribe, al Ciclotrón de Medellín, a ICON, al sitio satélite de Bogotá Servicios Médicos de la Clínica de Marly, al sitio satélite de Armenia Fundación Cardiomet Cequin, al sitio satélite Hospital San Juan de Dios de Yarumal, al Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe que supervisó el estudio, al INVIMA que apoyó y aprobó la realización del mismo, y a todos y cada uno de los miembros del Grupo de Neurociencias de Antioquia de la Universidad de Antioquia. ■

REFERENCIAS

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. diciembre de 2017;390(10113):2673-734.
- Alzheimer's Disease International (ADI). World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. :87.
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl*. 24 de abril de 2021;397(10284):1577-90.
- Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. diciembre de 2010;23(4):213-27.
- Xiao X, Liu H, Liu X, Zhang W, Zhang S, Jiao B. APP, PSEN1, and PSEN2 Variants in Alzheimer's Disease: Systematic Re-evaluation According to ACMG Guidelines. *Front Aging Neurosci*. 18 de junio de 2021;13:695808.
- ALZFORUM. PSEN1 E280A (Paisa) [Internet]. [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://>

- www.alzforum.org/mutations/psen1-e280a-paisa.
7. Cornejo W, Lopera F, Uribe C, Salinas M. Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. 1987 [citado 30 de mayo de 2022];12(2). Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/02-1987-03.pdf>.
 8. Lopera F, Arcos M, Madrigal L, Kosik K, Cornejo W, Ossa J. Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 4 de octubre de 1994;10.
 9. Lalli MA, Cox HC, Arcila ML, Cadavid L, Moreno S, Garcia G, et al. Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. octubre de 2014 [citado 29 de mayo de 2022];10(5S). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2013.09.005>.
 10. Acosta-Baena N, Sepulveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Moreno S, Aguirre-Acevedo DC, et al. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. marzo de 2011;10(3):213-20.
 11. Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gomez MG, Langois CM, et al. Florbetapir PET analysis of amyloid- β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. diciembre de 2012;11(12):1057-65.
 12. Quiroz YT, Sperling RA, Norton DJ, Baena A, Arboleda-Velasquez JF, Cosio D, et al. Association Between Amyloid and Tau Accumulation in Young Adults With Autosomal Dominant Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 1 de mayo de 2018;75(5):548.
 13. Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gutierrez Gomez M, Langois CM, et al. Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study. *JAMA Neurol*. 1 de marzo de 2015;72(3):316.
 14. Aguillon D, Vila-Castelar C, Chen Y, Su Y, Chen K, Hansson O, et al. Associations between plasma p-tau₂₁₇, in vivo brain pathology and cognition in individuals with autosomal-dominant Alzheimer's disease: Findings from the Colombia-Boston (COLBOS) biomarker study. *Alzheimers Dement*. 2021;17(S5):e056260.
 15. Aguirre-Acevedo DC, Lopera F, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Giraldo M, et al. Cognitive Decline in a Colombian Kindred With Autosomal Dominant Alzheimer Disease: A Retrospective Cohort Study. *JAMA Neurol*. 1 de abril de 2016;73(4):431.
 16. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. enero de 2010;9(1):119-28.
 17. Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, et al. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. mayo de 2010;6(3):239-46.
 18. Genentech, Inc. A Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study in Preclinical PSEN1 E280A Mutation Carriers Randomized to Crenezumab or Placebo, and in Non-Randomized, Placebo-Treated Non-Carriers From the Same Kindred, to Evaluate the Efficacy and Safety of Crenezumab in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mar [citado 26 de mayo de 2022]. Report No.: NCT01998841. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998841>.
 19. Acosta-Urbe J, Aguillón D, Cochran JN, Giraldo M, Madrigal L, Killingsworth BW, et al. A neurodegenerative disease landscape of rare mutations in Colombia due to founder effects. *Genome Med*. 8 de marzo de 2022;14(1):27.
 20. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. septiembre de 1998;88(9):1337-42.
 21. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10248):413-46.
 22. Arboleda-Velásquez JF, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med*. noviembre de 2019;25(11):1680-3.