

Seguimiento y Evolución en las Alteraciones Cognitivas: La Contribución del Dr. Francisco Lopera a las Neurociencias Cognitivas

Carlos Andrés Tobón Quintero

Grupo de Neuropsicología y Conducta -GRUNECO, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Nota del Autor

Carlos Andrés Tobón Quintero  <https://orcid.org/0000-0002-5787-6279>

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Carlos Andrés Tobón Quintero, Grupo Neuropsicología y Conducta (GRUNECO), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: carlos.tobonq@udea.edu.co

Resumen

El Dr. Francisco Lopera Restrepo ha realizado contribuciones significativas en el campo de las neurociencias cognitivas, particularmente en el desarrollo de estudios neurocognitivos y la identificación de biomarcadores asociados a la neurodegeneración. Su trabajo ha sido fundamental para la comprensión de los mecanismos cerebrales subyacentes a los procesos cognitivos, permitiendo la formulación de modelos más precisos de evaluación y diagnóstico. A través del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), el Dr. Lopera ha liderado investigaciones que han abierto nuevas perspectivas en el estudio de la cognición y sus alteraciones, facilitando la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas y el diseño de estrategias terapéuticas innovadoras. Su influencia ha trascendido el ámbito académico, impactando directamente en la salud pública y en la formación de nuevas generaciones de investigadores en neurociencia cognitiva. Este artículo revisa sus principales contribuciones, destacando su impacto en la neurociencia cognitiva y la salud global.

Palabras clave: Francisco Lopera, neurociencias cognitivas, biomarcadores neurofisiológicos, alteraciones cognitivas

Follow-up and Evolution in Cognitive Alterations: The Contribution of Dr. Francisco Lopera to Cognitive Neuroscience

Abstract

Dr. Francisco Lopera Restrepo has made significant contributions to the field of cognitive neuroscience, particularly in the development of neurocognitive studies and the identification of biomarkers associated with neurodegeneration. His work has been fundamental in understanding the brain mechanisms underlying cognitive processes, enabling the formulation of more accurate assessment and diagnostic models. Through the Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), Dr. Lopera has led research that has opened new perspectives in the study of cognition and its alterations, facilitating the early detection of neurodegenerative diseases and the design of innovative therapeutic strategies. His influence has transcended the academic sphere, directly impacting public health and the training of new generations of researchers in cognitive neuroscience. This article reviews his main contributions, highlighting his impact on cognitive neuroscience and global health.

Keywords: Francisco Lopera, cognitive neurosciences, neurophysiological biomarkers, cognitive impairments

Seguimiento y Evolución en las Alteraciones Cognitivas: La Contribución del Dr. Francisco Lopera a las Neurociencias Cognitivas

Introducción

Las neurociencias cognitivas se han desarrollado a lo largo de la historia como un campo interdisciplinario que combina la neurología, la psicología, la neurobiología y más recientemente la ingeniería y las ciencias de datos. La interacción de estas disciplinas ha ayudado a comprender los procesos mentales y su relación con el cerebro, profundizando los procesos neurales y las conexiones sinápticas para explicar las bases del comportamiento humano (Larraín-Valenzuela et al., 2022).

Así como los trabajos de Broca, Wernicke, Brodmann y otros tantos autores, ayudaron a la comprensión de las bases funcionales del sistema nervioso, desde su distribución anatómica hasta sus relaciones fisiológicas y funcionales, muchos han sido los investigadores modernos en el desarrollo del concepto de neurociencias cognitivas.

Su definición surge por primera vez en la década de los 70s a través de Michel Gazzaniga y George Miller, quienes plantean el concepto de neurociencias cognitivas en 1976; Posteriormente Posner y colaboradores publicaron el artículo *“Cognitive neuroscience: Developments towards a science of Synthesis”*, que aportó una comprensión más profunda de los sustratos neuronales asociados a procesos mentales complejos (Allegri y Bagnatti, 2017; Larraín-Valenzuela et al., 2022). Se destaca el modelo propuesto por Mesulam que introdujo un enfoque conexionista, destacando la relevancia de áreas específicas del cerebro en funciones mentales diferenciadas (Mesulam, 1981).

Durante el siglo XX, el campo se consolidó con el desarrollo de técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), permitiendo a investigadores como Posner y Raichle mapear la actividad cerebral asociada a distintas funciones cognitivas (Poeppel, 1996).

El impacto de estas investigaciones ha sido fundamental para comprender enfermedades neurodegenerativas y trastornos del desarrollo. En el contexto colombiano, el Dr. Francisco Lopera, a través de la identificación y seguimiento del grupo poblacional más grande del mundo con individuos portadores de mutaciones genéticas asociadas con enfermedades neurodegenerativas, en particular, la mutación E280A de la presenilina 1 (PSEN1); desarrolló líneas de investigación que han permitido ampliar la comprensión de las redes neuronales involucradas en la cognición, así como su deterioro progresivo en diversas condiciones neurológicas. Su trabajo ha permitido la formulación de herramientas más precisas para la evaluación neuropsicológica y la identificación de biomarcadores de vulnerabilidad y resiliencia cognitiva, facilitando que los modelos de neurociencia cognitiva sirvan como herramienta esencial para la neuropsicología clínica y la neurología, ofreciendo nuevas perspectivas sobre la detección temprana y el tratamiento de patologías cerebrales.

En el presente manuscrito se describe el aporte del Dr. Francisco Lopera a las neurociencias cognitivas, desde su apasionante trabajo en el seguimiento clínico longitudinal a las poblaciones con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer autosómico dominante (EAAD), hasta su contribución en el fortalecimiento de las metodologías para la exploración de marcadores cognitivos y biomarcadores neurofisiológicos. Finalmente, se abordará su aporte a

la integración del conocimiento de las características genéticas sobre la exploración de los procesos cognitivos.

Los Estudios Clínicos Longitudinales como Modelo Ideal en Neurociencias Cognitivas

Si bien los modelos de lesiones patológicas han tenido un papel importante en la comprensión de las bases del funcionamiento cerebral en el campo de las neurociencias; para entender la relación entre esos fenómenos fisiológicos y las respuestas comportamentales, el seguimiento longitudinal de los individuos, tanto con alteraciones como sin ellas, ha sido clave en las neurociencias cognitivas (Daniels et al., 2024). En este campo, las investigaciones dirigidas por el Dr. Lopera han profundizado en la caracterización de perfiles neurocognitivos en poblaciones con EAAD, centrándose no sólo en el seguimiento de los pacientes sintomáticos, sino también en los cambios de los portadores asintomáticos (Acosta-Baena et al., 2011; Sepulveda-Falla et al., 2012).

El seguimiento inició con la descripción de nueve miembros de una familia con EA familiar de inicio temprano, dos hermanos afectados y siete familiares sanos (Cornejo et al., 1987). En el estudio se describe el comportamiento clínico neurológico, neuropsicológico y paraclínico de los miembros afectados, compatible con lo que se conocía como demencia presenil tipo Alzheimer. Un factor importante en este trabajo es la descripción del genograma de los afectados, identificando varios miembros con cuadros clínicos similares a los casos descritos, incluyendo la madre, abuela y tres tíos maternos (Cornejo et al., 1987). Las características de edad de inicio de la sintomatología, con un promedio de 47.6 años (rango entre 43 y 53) llamó la atención de los investigadores y sumado a las *“características de transmisión vertical a través de generaciones sucesivas”*, entre otros factores, los llevó a considerar un patrón de herencia autosómica dominante (Cornejo et al., 1987).

El Dr. Lopera logró la identificación de la mutación E280A en (PSEN1), responsable de la EAAD, a través de la secuenciación del genoma en 102 individuos en el departamento de Antioquia - Colombia, aplicando análisis de identidad por descendencia para identificar regiones de ascendencia común y estimar la antigüedad y el origen geográfico del haplotipo que contiene la mutación (Lalli et al., 2014; Lendon et al., 1997). Igualmente, pudo establecer la existencia de un antepasado común para los portadores 10 generaciones atrás, y un factor de generación de mutación “de novo” a través de un individuo europeo que la introduciría en Colombia en la época de la colonización (Lalli et al., 2014). La penetrancia casi completa de la mutación (entre un 95 a 98 %), permitió identificar en la población, un modelo “ideal” para la exploración del continuo de la EA; entendiendo paso a paso como los diferentes factores fisiopatológicos que se van desarrollando asociados a los procesos amiloideos, de taupatía, neuro inflamación y neurodegeneración, impactan sobre las dinámicas neurales y el comportamiento de los sujetos portadores (Sepulveda-Falla et al., 2012).

Treinta años después, esa primera caracterización se transformó en una amplia trayectoria investigativa con más de 250 publicaciones en revista de alto impacto y con la consolidación de uno de los grupos de investigación más importante a nivel global en el estudio de la EAAD. El estudio de lo más de 6000 miembros, distribuidos en 25 familias, cuenta con un seguimiento riguroso y metódico de las características clínicas y neuropsicológicas de los pacientes, incluyendo trayectorias desde el estadio asintomático, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia en cada una de sus fases (Fuller et al., 2019).

Las primeras aproximaciones se hicieron desde el punto de vista neuropsicológico, identificando patrones de cambio en funciones como la memoria episódica, la atención y las habilidades ejecutivas, a través de las correlaciones con variables genéticas y estructuras cerebrales (Moguilner et al., 2024). Dentro de estas características se encuentran los cambios en la expresión verbal de los sujetos portadores, donde se identificó una menor producción de categorías semánticas en relación con los no portadores (Cuetos et al., 2007). Igualmente, introduciendo la evaluación de los familiares no portadores a los estudios, se identificó una metodología que permitía el control de los posibles efectos generados por características culturales y sociales, al igual que entender el papel de los factores no genéticos, como escolaridad y características afectivas y su papel modulador sobre el tiempo de inicio de los síntomas cognitivos (Mejía et al., 2003).

La caracterización de la evolución de las alteraciones de memoria en las etapas preclínicas de la EAAD, es uno de los principales aportes del estudio de esta población. A través del análisis retrospectivo de las evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas de los portadores de la mutación PSEN1 E280A se pudo identificar tres fases pre-demencia de acuerdo con el perfil cognitivo y funcional (Acosta-Baena et al., 2011). La primera fase, denominada pre-DCL asintomático, presenta un perfil sin quejas subjetivas de memoria y sin impacto en las actividades diarias. En la segunda fase, pre-DCL sintomático, las quejas subjetivas de memoria aparecen como característica clínica pero no se presenta una afectación funcional evidente. Finalmente, en la fase de DCL, las quejas de memoria empiezan a generar cambios con los patrones funcionales del individuo afectando levemente las actividades diarias complejas, principalmente aquellas instrumentales (Acosta-Baena et al., 2011). El perfil de evolución de los portadores muestra por lo tanto un déficit inicial en la memoria en la tercera y cuarta década de la vida, que se acompaña progresivamente con alteraciones en el lenguaje y otros procesos cognitivos, para finalizar con un DCL a los 45 años y la demencia alrededor de los 50 años (Sepulveda-Falla et al., 2012).

El trabajo constante del Dr. Lopera en la evaluación constante de esta población, aporta entonces a las neurociencias cognitivas, una cohorte bien caracterizada, a nivel neurológico y neuropsicológico, de portadores de la mutación E280A en PSEN1, posibilitando así explorar con precisión los cambios estructurales, funcionales y neuroquímicos que ocurren en todo el continuo fisiopatológico de la EAAD. La importancia de este trabajo se evidencia en las múltiples colaboraciones internacionales que estableció, ayudando en el desarrollo de biomarcadores tempranos, mejorando la capacidad de detección con técnicas avanzadas de actividad eléctrica cerebral, resonancia magnética funcional y estructural, PET y biomarcadores plasmáticos en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR).

A continuación, se presentan los principales avances desarrollados a partir del seguimiento longitudinal al grupo poblacional con EAAD por E280A, a través de tres niveles de análisis; baterías cognitivas y pruebas neuropsicológicas, actividad eléctrica cerebral a través del electroencefalograma (EEG) y técnicas de neuroimágenes avanzadas y biomarcadores plasmáticos.

Marcadores Cognitivos: El Papel de las Pruebas Neuropsicológicas en el Fenómeno Neurodegenerativo

En términos de cognición y detección temprana, la investigación en EAAD ha permitido fortalecer el aporte de las pruebas y baterías diagnósticas en memoria y otros dominios cognitivos, en la identificación de déficits sutiles en las etapas presintomáticas de la enfermedad. Un ejemplo de estas aproximaciones se encuentra en la determinación de la utilidad diagnóstica del Consorcio para el Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD) en poblaciones con riesgo genético de EAAD (Aguirre-Acevedo et al., 2007; Aguirre-Acevedo, Jaimes-Barragán et al., 2016). En un estudio con más de 1500 individuos, entre asintomáticos, DCL y demencia se encontró un rendimiento excelente para demencia ($AUC = 0.994$), y alto ($AUC = 0.862$) para DCL. Los puntos de corte variaron según escolaridad, mostrando mayor especificidad en individuos con educación más avanzada (Aguirre-Acevedo, Jaimes-Barragán et al., 2016). Estos hallazgos resaltan la importancia de la influencia de factores sociodemográficos, como la edad y la escolaridad en la interpretación de pruebas neuropsicológicas.

Otras características como las quejas subjetivas de memoria, que mostraban un mayor reporte en los individuos portadores asintomáticos que en los no portadores (Norton et al., 2017) o los puntajes en la evocación de la memoria de lista de palabras, la cual se ha identificado como un indicador de inicio del declive cognitivo en los portadores a la edad promedio de 32 años, es decir entre 12 y 17 años antes del diagnóstico de DCL y demencia respectivamente (Aguirre-Acevedo, Lopera et al., 2016). Igualmente, A través de tareas duales, se pudo establecer una alteración en los portadores en la habilidad para coordinar las dos tareas, soportando la idea de cambios en el flujo de información de los procesos cognitivos asociados a la presencia de la mutación (MacPherson et al., 2015). Hallazgos en línea con lo reportado al relacionar el nivel educativo y la reserva cognitiva con la modulación del deterioro cognitivo en EAAD, donde se evidenció que individuos con mayor escolaridad presentan un inicio más tardío de los síntomas, aunque muestran un declive más acelerado una vez que la enfermedad se manifiesta clínicamente (Mejía et al., 2003).

Categorías clínicas como la memoria verbal, semántica, episódica y espacial, han sido consideradas como predictores con buena sensibilidad para la identificación de cambios preclínicos en los portadores de la mutación (Giudicessi et al., 2024). Similares resultados se han encontrado con las puntuaciones del recuerdo libre del el “Free and Cued Selective Reminding Test” - (FCSRT), en donde el rendimiento en los portadores se relaciona con una mayor carga amiloidea y de proteína TAU a nivel cortical (Guzmán-Vélez et al., 2020). Otras dimensiones como las pruebas atencionales, memoria visuoespacial y función ejecutiva presentan aún datos contradictorios que limitan su potencial como marcador temprano (Giudicessi et al., 2024).

Las claves identificadas a través de los marcadores cognitivos ofrecían nuevos retos para ampliar el conocimiento en las características neurales del proceso patológico de desarrollo de la EA; enfocado en estos escenarios, el Dr. Lopera fortaleció en su grupo el trabajo interdisciplinar en el campo de la neurofisiología, incorporando las técnicas de análisis cuantitativo de la actividad electroencefalográfica y potenciales evocados cognitivos, los análisis de imágenes de resonancia magnética estructural y funcional y las técnicas de PET. Estos avances permitieron entender con mayor detalle el desarrollo los procesos fisiopatológicos en cada una de las fases del continuo de la enfermedad, y sus implicaciones sobre las características clínicas y cognitivas de los sujetos.

Marcadores Neurofisiológicos: Entendiendo las Características Estructurales, Funcionales y Metabólicas del Continuo de la EA

En la exploración de las dinámicas temporales a nivel cognitivo, el EEG, tanto en su análisis cuantitativo como a través de los potenciales relacionados a eventos, ha permitido describir patrones de actividad cerebral relacionados con los subdominios de cada uno de los procesos cognitivos (Babiloni et al., 2020). En el estudio de la EA, se ha logrado identificar una disminución en la potencia de las ondas cerebrales de alta frecuencia y un aumento en la potencia de las ondas lentas en los estadios de demencia (Ouchani et al., 2021). Estos hallazgos han puesto de manifiesto el cambio en las características de la dinámica neural asociado a los diferentes procesos fisiopatológicos relacionados con el B-amiloide y la proteína TAU.

Los estudios realizados en la población con EAAD, han permitido no sólo validar los fenómenos descritos en estadios clínicos, sino complementar con las dinámicas de las ondas cerebrales en los estadios preclínicos y su correlación con estructuras anatómicas y algunos subdominios cognitivos. Con relación a la potencia espectral, se han identificado cambios tempranos en las bandas theta, con una disminución de su potencia en portadores y un incremento en las bandas Alpha, asociados con diferencias en la activación de regiones corticales adicionales que podrían actuar como compensación en el flujo de la información cognitiva (Duque et al., 2014; Rodríguez et al., 2014). Estos cambios se han podido relacionar con aumento de la actividad en la precuña derecha, a través de análisis de solución inversa del EEG, datos similares a lo reportado en estudios de fMRI en poblaciones similares (Ochoa, Alonso, Duque, Tobón, Baena et al., 2017; Ochoa, Alonso, Duque, Tobón, Mañanas et al., 2017). Igualmente, se ha explorado la actividad oscilatoria en bandas theta y alfa-2 como un posible marcador temprano de disfunción neuronal en portadores asintomáticos (Roy et al., 2024).

Estos resultados en las fases presintomáticas respaldaban los datos conductuales del rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, postulando su relación con alteraciones en las dinámicas neuronales producto del depósito de las proteínas anómalas en la cascada fisiopatológica de la EAAD. El análisis de la dinámica cerebral, correlacionando los cambios en el EEG con el desempeño en las pruebas cognitivas de memoria visual a corto plazo, un subcomponente de la memoria *binding*, encontró en individuos con DCL, una disminución en el desempeño en la condición forma-color, con una reducción significativa en la actividad temprana (100-250 ms) de la actividad eléctrica evocada (Pietto et al., 2016). Dado que los hallazgos se presentaban principalmente en las regiones fronto-centrales y parieto-occipitales, se podría suponer un patrón disperso de los cambios de las dinámicas cerebrales y no relacionado solamente con las estructuras que participan en los sistemas de memoria como los descritos en otros trabajos (Penny et al., 2018).

Para definir mejor los patrones espaciales en los cambios fisiopatológicos asociados al desarrollo de la enfermedad, las técnicas de imágenes avanzadas permiten describir al detalle las relaciones anatómicas y funcionales de las diferentes estructuras corticales, a través de los estudios de imágenes de resonancia magnética. Dado que los síntomas principales de los pacientes han sido descritos principalmente relacionados con cambios en memoria, las primeras aproximaciones se orientaban a determinar la integridad de las estructuras implicadas en este dominio cognitivo. Analizando las características de conectividad cerebral con tareas de codificación de escenas y posterior evocación, se pudo evidenciar en los portadores asintomáticos una hiperactivación en el hipocampo y la formación parahipocampal, asociado a

los fenómenos de codificación de las imágenes, sugiriendo cambios tempranos en estas estructuras (Quiroz, Willment, et al., 2015). Igualmente, en esta población presintomática, se han descrito variaciones del grosor cortical de estructuras relacionadas con el procesamiento de memoria, con un patrón de aumento del grosor cortical en edades tempranas (entre los 9 y 30 años), y una posterior disminución importante cerca a la edad de inicio de los síntomas (Fox-Fuller et al., 2021). Otros trabajos han encontrado relación entre un menor volumen en la porción medial del tálamo, con una mayor carga amiloidea y tau entorrinal, postulando tanto estructuras centrales como de integración afectadas por los fenómenos fisiopatológicos (Pardilla-Delgado et al., 2021).

A nivel funcional, los estudios con imágenes de fMRI han mostrado cambios en los patrones de conectividad la red en modo por defecto (*default mode network*, DMN) y la red de prominencia (*salience network*) en los portadores asintomáticos; reportando una reducción en la segregación funcional de la precuña y la corteza retrosplenial, con un aumento de la conectividad en la red de prominencia (Guzmán-Vélez et al., 2022). Estos hallazgos plantean la posibilidad de fenómenos de reorganización de los circuitos cerebrales asociados a los procesos neurodegenerativos generados por la EAAD.

El acúmulo y agregación del B-Amiloide, al igual que la proteína TAU hiperfosforilada, son considerados los principales procesos fisiopatológicos implicados en la EA. Aunque estos fenómenos han sido descritos en la literatura, tanto a nivel histopatológico como en neuroimágenes, en los diferentes estadios de demencia asociado a la enfermedad, poco se sabía sobre los orígenes de la distribución temporal y espacial de los mismos. La inclusión de radiomarcadores para estas proteínas a la PET, posibilitó la evaluación de las formas presintomáticas y sintomáticas en EAAD, facilitando una mejor caracterización de los tiempos y distribución en la corteza. A través de la PET con florbetapir, un trazador para el depósito de b-amiloide, se pudo estimar que la edad de inicio del acumulo se produce alrededor de los 28 años, con un aumento rápido y una posterior meseta alrededor de los 37 años (Fleisher et al., 2012). Los sitios con mayor captación del florbetapir, fueron el cíngulo anterior y posterior, la precuña, la corteza parietotemporal y frontal. Estos datos fueron complementados posteriormente con la identificación de los agregados de proteína TAU a través del trazador flortaucipir, identificando la acumulación de TAU en regiones del lóbulo temporal medial, seis años antes del inicio clínico, lo que se correspondió con las regiones con alta carga amiloidea (Quiroz et al., 2018). Estos resultados muestran el inicio del proceso fisiopatológico quince años antes del inicio de los síntomas, aportando nuevos elementos a la cascada de eventos fisiológicos y clínicos.

La relación entre los depósitos proteicos y variables cognitivas ha sido evaluada para la determinación de marcadores predictores de los fenómenos fisiopatológicos en etapas tempranas en EAAD. Los datos han mostrado como, el acúmulo de amiloide, especialmente en la corteza estriada, pudiera tener una mayor relación con el menor rendimiento en las pruebas de memoria, pero especialmente, cuando se asocia con depósitos de TAU en estadios avanzados (Hanseeuw et al., 2019). El rendimiento en tareas de memoria visual de corto plazo también ha sido relacionado con la carga de TAU en la corteza entorrinal y el lóbulo temporal inferior (Norton et al., 2020). Hallazgos similares fueron reportados para el recuerdo libre y total del FCSRT, con menores puntuaciones relacionadas con la carga de tau y amiloide regional, especialmente a nivel de la corteza entorrinal y temporal inferior (Guzmán-Vélez et al., 2020).

A nivel de marcadores séricos, también se ha podido establecer una relación entre las características funcionales cerebrales y la acumulación proteica en etapas aún más tempranas. En un estudio comparando los hallazgos de resonancia magnética con marcadores plasmáticos de beta amiloide (BA), se encontró mayores niveles de AB 41-42 en niños entre 9 y 17 años portadores, quienes presentaban adicionalmente un patrón de mayor conectividad funcional en cíngulo posterior y lóbulo temporal medial (Quiroz, Schultz et al., 2015). Este patrón de activación mostraba diferencias con lo reportado en adultos en etapas presintomáticas, que mostraban menor desactivación en precuña y cíngulo posterior, pero con mayor activación del hipocampo y para hipocampo derecho (Reiman et al., 2012).

Una combinación entre los marcadores de imágenes, biomarcadores séricos y de líquido cefalorraquídeo, pudo determinar un patrón de progresión que inicia con menor concentración de A β 1-42 en LCR, alrededor de 20 años antes del desarrollo de los síntomas, posteriormente presencia de concentraciones elevadas de A β 1-42 en plasma (16 años antes), una reducción del metabolismo de la glucosa en la precuña (15 años antes), mayores niveles de tau total y p-tau181 en LCR (13 años antes) y menor volumen hipocampal como marcador del inicio de la etapa sintomática 6 años antes (Fleisher et al., 2015).

La identificación de las características anatómicas, funcionales y metabólicas asociadas al proceso fisiopatológico de la EAAD, desde sus etapas preclínicas hasta las sintomáticas, se constituye en una gran contribución en la exploración de los procesos cognitivos y sus alteraciones; sin embargo, el aporte del Dr. Lopera no se detuvo allí, y se extendió además a la búsqueda de respuestas a esta problemática tanto desde el desarrollo de ensayos clínicos como a la búsqueda de genes protectores.

Fiel a su convicción que *“no hay que inventar la cura de la enfermedad de Alzheimer, la naturaleza ya lo hizo, a través de los genes protectores”* (Pineda-Salazar, 2024), El Dr. Lopera continuó en la exploración de las características genéticas de la población con EAAD, ya no sólo buscando genes causales, sino genes protectores.

La descripción de un caso de sexo femenino, de más de 70 años, portadora de la mutación E280A PSEN 1, quien presentaba una alta carga de amiloide cerebral, pero con bajo nivel de TAU y sin deterioro cognitivo, permitió soportar la idea del modelo de genes protectores (Arboleda-Velasquez et al., 2019). En esta paciente se identificó un patrón homocigoto de la mutación Christchurch (R136S) en APOE3, el cuál ha sido asociado como factor protector retrasando el inicio de los síntomas y las alteraciones metabólicas asociadas a la EA (Lopera et al., 2023; Nelson et al., 2023; Quiroz et al., 2024).

Las conclusiones de estas investigaciones han sido fundamentales para el desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a evaluar la eficacia de nuevas terapias en fases tempranas de la enfermedad. Estas contribuciones han tenido un impacto directo en la investigación clínica y en la formación de talento humano especializado en la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en Latinoamérica y el mundo.

Conclusión

El trabajo del Dr. Francisco Lopera ha sido fundamental para el avance en la caracterización de la EAAD y otras patologías neurodegenerativas en poblaciones con riesgo genético. Su liderazgo en el estudio de la mutación E280A del gen PSEN1 ha permitido no solo la identificación de las fases preclínicas y prodrómicas de la enfermedad, sino también la

validación de herramientas diagnósticas que han transformado el enfoque del monitoreo y la detección temprana. La integración de neuroimágenes, biomarcadores y herramientas neuropsicológicas en estudios longitudinales ha representado un hito en la predicción y manejo de las enfermedades neurodegenerativas. Gracias a sus investigaciones, se ha logrado una mejor comprensión de los cambios neuropsicológicos y neurofisiológicos que preceden la demencia, lo que abre nuevas posibilidades para intervenciones preventivas y terapéuticas antes de que el daño cerebral sea irreversible.

Referencias

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Saldarriaga, A., y Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 10(3), 213-220. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70323-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70323-9)
- Aguirre-Acevedo, D. C., Gómez, R. D., Moreno, S., Henao-Arboleda, E., Motta, M., Muñoz, C., Arana, A., Pineda, D. A., y Lopera, F. (2007). Validity and reliability of the CERAD-Col neuropsychological battery. *Revista de Neurología*, 45(11), 655-660.
- Aguirre-Acevedo, D. C., Jaimes-Barragán, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Langbaum, J. B., y Lopera, F. (2016). Diagnostic accuracy of CERAD total score in a Colombian cohort with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease affected by E280A mutation on presenilin-1 gene. *International Psychogeriatrics*, 28(3), 503-510. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001660>
- 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., y Bagnatti, P. (2017). Historia de la neuropsicología a las neurociencias cognitivas en Argentina (1883-2003). *Vertex*, 28(1), 468-478.
- 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., ... 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>
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., Dubois, B., Escudero, J., Fernández, A., Frisoni, G., Guntekin, B., Hajos, M., Hampel, H., Ifeachor, E., Kilborn, K., Kumar, S., Johnsen, K., Johannsson, M., Jeong, J., ...Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, 85, 58-73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C. S., y Salinas, M. (1987). Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Médica Colombiana*, 12(2), Article 2.
- Cuetos, F., Arango-Lasprilla, J. C., Uribe, C., Valencia, C., y Lopera, F. (2007). Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 433-439. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070609>
- Daniels, A. J., McDade, E., Llibre-Guerra, J. J., Xiong, C., Perrin, R. J., Ibanez, L., Supnet-Bell, C., Cruchaga, C., Goate, A., Renton, A. E., Benzinger, T. L. S., Gordon, B. A., Hassenstab, J., Karch, C., Popp, B., Levey, A., Morris, J., Buckles, V., Allegri, R. F., ...Bateman, R. J. (2024). 15 years of longitudinal genetic, clinical, cognitive, imaging, and biochemical

- measures in DIAN. *medRxiv: The preprint Server for Health Sciences*, 2024.08.08.24311689. <https://doi.org/10.1101/2024.08.08.24311689>
- Duque, J. E., Tobon, C., Aponte, C., Ochoa, J. F., Muñoz, C., Hernández, A. M., Quiroz, Y., y Lopera, F. (2014). Quantitative EEG analysis disease during resting and memory task in carriers and non-carriers of PS-1 E280A mutation of familial Alzheimer's. *CES Medicina*, 28(2), Article 2.
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., Langbaum, J. B. S., 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., ... Reiman, E. M. (2012). Florbetapir 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)
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gutierrez Gomez, M., Langois, C. M., Langbaum, J. B. S., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W., Ayutyanont, N., Lopez, L., Moreno, S., Muñoz, C., Tirado, V., Acosta-Baena, N., Fagan, A. M., Giraldo, M., Garcia, G., ...Reiman, E. M. (2015). Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional study. *JAMA Neurology*, 72(3), 316-324. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3314>
- Fox-Fuller, J. T., Torrico-Teave, H., d'Oleire Uquillas, F., Chen, K., Su, Y., Chen, Y., Brickhouse, M., Sanchez, J. S., Aguero, C., Jacobs, H. I. L., Hampton, O., Guzmán-Vélez, E., Vila-Castelar, C., Aguirre-Acevedo, D. C., Baena, A., Artola, A., Martinez, J., Pluim, C. F., Alvarez, S., ...Quiroz, Y. T. (2021). Cortical thickness across the lifespan in a Colombian cohort with autosomal-dominant Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *Alzheimer's & Dementia*, 13(1), e12233. <https://doi.org/10.1002/dad2.12233>
- Fuller, J. T., Cronin-Golomb, A., Gatchel, J. R., Norton, D. J., Guzmán-Vélez, E., Jacobs, H. I. L., Hanseeuw, B., Pardilla-Delgado, E., Artola, A., Baena, A., Bocanegra, Y., Kosik, K. S., Chen, K., Tariot, P. N., Johnson, K., Sperling, R. A., Reiman, E. M., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2019). Biological and cognitive markers of presenilin1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease: a comprehensive review of the Colombian kindred. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(2), 112-120. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.6>
- Giudicessi, A., McDowell, C. P., Martinez, J. E., Baena, A., Vila-Castelar, C., Norton, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Tirado, V., Bocanegra, Y., Guzman-Velez, E., Lopera, F., Cronin-Golomb, A., y Quiroz, Y. T. (2024). Cognitive outcomes in autosomal-dominant Alzheimer's disease: A comprehensive review from a Colombian kindred with the Presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 101(2), 397-415. <https://doi.org/10.3233/JAD-240360>
- Guzmán-Vélez, E., Diez, I., Schoemaker, D., Pardilla-Delgado, E., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Baena, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Lopera, F., Sepulcre, J., y Quiroz, Y. T. (2022). Amyloid- β and tau pathologies relate to distinctive brain dysconnectomics in preclinical autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(15), e2113641119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113641119>

- Guzmán-Vélez, E., Martínez, J., Papp, K., Baena, A., Vila-Castelar, C., Artola, A., Schultz, A. P., Bocanegra, Y., Sanchez, J., Rentz, D., Tariot, P. N., Reiman, E. M., Sperling, R., Johnson, K. A., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2020). Associative memory and in vivo brain pathology in asymptomatic presenilin-1 E280A carriers. *Neurology*, 95(10), e1312-e1321. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010177>
- Hanseeuw, B. J., Lopera, F., Sperling, R. A., Norton, D. J., Guzman-Velez, E., Baena, A., Pardilla-Delgado, E., Schultz, A. P., Gatchel, J., Jin, D., Chen, K., Reiman, E. M., Johnson, K. A., y Quiroz, Y. T. (2019). Striatal amyloid is associated with tauopathy and memory decline in familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0468-1>
- Lalli, M. A., Cox, H. C., Arcila, M. L., Cadavid, L., Moreno, S., Garcia, G., Madrigal, L., Reiman, E. M., Arcos-Burgos, M., Bedoya, G., Brunkow, M. E., Glusman, G., Roach, J. C., Hood, L., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2014). Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(Suppl. 5), S277-S283.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.005>
- Larraín-Valenzuela, J., Herrera-Guzmán, Y., Mardones D., F., Freire V., Y., Kausel K., L., Aboitiz D., F., Larraín-Valenzuela, J., Herrera-Guzmán, Y., Mardones D., F., Freire V., Y., Kausel K., L., y Aboitiz D., F. (2022). Aportes históricos de la neurociencia cognitiva y su emergencia en Chile. *Revista Médica de Chile*, 150(3), 368-380. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872022000300368>
- 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., Marino, C., Chandrabhas, 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>
- MacPherson, S. E., Parra, M. A., Moreno, S., Lopera, F., y Della Sala, S. (2015). Dual memory task impairment in E280A presenilin-1 mutation carriers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 481-492. <https://doi.org/10.3233/JAD-140990>
- Mejía, S., Giraldo, M., Pineda, D., Ardila, A., y Lopera, F. (2003). Nongenetic factors as modifiers of the age of onset of familial Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 15(4), 337-349. <https://doi.org/10.1017/s1041610203009591>
- Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10(4), 309-325. <https://doi.org/10.1002/ana.410100402>
- Moguilner, S., Baez, S., Hernandez, H., Migeot, J., Legaz, A., Gonzalez-Gomez, R., Farina, F. R., Prado, P., Cuadros, J., Tagliazucchi, E., Altschuler, F., Maito, M. A., Godoy, M. E., Cruzat, J., Valdes-Sosa, P. A., Lopera, F., Ochoa-Gómez, J. F., Hernandez, A. G., Bonilla-Santos, J., ...Ibanez, A. (2024). Brain clocks capture diversity and disparities in aging and

- dementia across geographically diverse populations. *Nature Medicine*, 30(12), 3646-3657. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03209-x>
- 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., ...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>
- Norton, D. J., Amariglio, R., Protas, H., Chen, K., Aguirre-Acevedo, D. C., Pulsifer, B., Castrillon, G., Tirado, V., Munoz, C., Tariot, P., Langbaum, J. B., Reiman, E. M., Lopera, F., Sperling, R. A., y Quiroz, Y. T. (2017). Subjective memory complaints in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology*, 89(14), 1464-1470. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004533>
- Norton, D. J., Parra, M. A., Sperling, R. A., Baena, A., Guzman-Velez, E., Jin, D. S., Andrea, N., Khang, J., Schultz, A., Rentz, D. M., Pardilla-Delgado, E., Fuller, J., Johnson, K., Reiman, E. M., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2020). Visual short-term memory relates to tau and amyloid burdens in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00660-z>
- Ochoa, J. F., Alonso, J. F., Duque, J. E., Tobón, C. A., Baena, A., Lopera, F., Mañanas, M. A., y Hernández, A. M. (2017). Precuneus failures in subjects of the PSEN1 E280A family at risk of developing Alzheimer's disease detected using quantitative electroencephalography. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(4), 1229-1244. <https://doi.org/10.3233/JAD-161291>
- Ochoa, J. F., Alonso, J. F., Duque, J. E., Tobón, C. A., Mañanas, M. A., Lopera, F., y Hernández, A. M. (2017). Successful object encoding induces increased directed connectivity in presymptomatic early-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), 1195-1205. <https://doi.org/10.3233/JAD-160803>
- Ouchani, M., Gharibzadeh, S., Jamshidi, M., y Amini, M. (2021). A Review of methods of diagnosis and complexity analysis of Alzheimer's disease using EEG signals. *BioMed Research International*, 2021, 5425569. <https://doi.org/10.1155/2021/5425569>
- Pardilla-Delgado, E., Torrico-Teave, H., Sanchez, J. S., Ramirez-Gomez, L. A., Baena, A., Bocanegra, Y., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Guzmán-Vélez, E., Martínez, J., Alvarez, S., Ochoa-Escudero, M., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2021). Associations between subregional thalamic volume and brain pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 3(2), fcab101. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab101>
- Penny, W., Iglesias-Fuster, J., Quiroz, Y. T., Lopera, F. J., y Bobes, M. A. (2018). Dynamic causal modeling of preclinical autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(3), 697-711. <https://doi.org/10.3233/JAD-170405>
- Pietto, M., Parra, M. A., Trujillo, N., Flores, F., García, A. M., Bustin, J., Richly, P., Manes, F., Lopera, F., Ibáñez, A., y Baez, S. (2016). Behavioral and electrophysiological correlates of memory binding deficits in patients at different risk levels for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4), 1325-1340. <https://doi.org/10.3233/JAD-160056>

- Pineda-Salazar, D. (2024). In memoriam: Francisco Javier Lopera Restrepo (10 de junio de 1951 – 10 de septiembre de 2024). *Acta Neurológica Colombiana*, 40(4), Article 4. <https://doi.org/10.22379/anc.v40i4.1261>
- Poeppel, D. (1996). A critical review of PET studies of phonological processing. *Brain and Language*, 55(3), 317-351; discussion 352-385. <https://doi.org/10.1006/brln.1996.0108>
- Quiroz, Y. T., Aguilon, 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., ...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., ... 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>
- Quiroz, Y. T., Willment, K. C., Castrillon, G., Muniz, M., Lopera, F., Budson, A., y Stern, C. E. (2015). successful scene encoding in presymptomatic early-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(4), 955-964. <https://doi.org/10.3233/JAD-150214>
- 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., ...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)
- Rodriguez, R., Lopera, F., Alvarez, A., Fernandez, Y., Galan, L., Quiroz, Y., y Bobes, M. A. (2014). Spectral analysis of EEG in familial Alzheimer's disease with E280A presenilin-1 mutation gene. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 180741. <https://doi.org/10.1155/2014/180741>
- Roy, O., Moshfeghi, Y., Ibanez, A., Lopera, F., Parra, M. A., y Smith, K. M. (2024). FAST functional connectivity implicates P300 connectivity in working memory deficits in Alzheimer's disease. *Network Neuroscience*, 8(4), 1467-1490. https://doi.org/10.1162/netn_a_00411
- 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>