

Capítulo 5 - Quinta década de la Fundación Alejandro Ángel Escobar

Década de 1995 a 2004

Francisco Lopera Restrepo: no se olvida a quien investigó la enfermedad del olvido

Por: Lisbeth Fog Corradine*

Los presagios de lo que pasaría entre el 31 de diciembre de 1999 y el 1 de enero del año 2000 preocuparon al mundo entero: los modernos relojes, los computadores, los celulares, todo lo que tuviera que ver con sistemas informáticos olvidarían sus mecanismos de funcionamiento. Fallarían porque había la posibilidad de que como los programadores de software se habían basado en los años que comenzaban con 19, no tendrían la capacidad de leer, entender o recordar la manera de continuar activos si los años empezaban ahora con 20. Así que alcanzó a sentirse un poco de pánico por el posible caos que ocurriría con la electricidad, el sistema de transporte, los hospitales, los bancos, la aviación, las empresas. Todo colapsaría. Sería como si de pronto se olvidara lo que se había avanzado en términos de tecnologías de la información y las comunicaciones. Afortunadamente el amanecer del 1 de enero del 2000 no llegó con los problemas anunciados, porque ante la posible situación de caos, gobiernos y empresas tomaron las medidas necesarias, invirtieron grandes sumas de dinero y el mundo siguió su curso con total normalidad.

No tener activa la memoria para saber cómo funcionar en un mundo que cada vez depende más de la tecnología hubiera traído consecuencias insospechables. ¿Qué pasaría si de la noche a la mañana usted se queda sin sus datos y no puede continuar almacenando información, consultando los hechos del día, haciendo operaciones bancarias desde su celular?

Y si el olvido se da en nuestro cerebro, si somos nosotros los que empezamos a sentir que se nos olvidan las situaciones del día a día, y que nuestra memoria se va



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

apagando lentamente como les sucede a las personas mayores que son diagnosticadas con la enfermedad de Alzheimer, esa sí que es una realidad que está viviendo el planeta. A quienes sufren de Alzheimer se les dificulta recordar eventos, confunden fechas y horas, empiezan a deteriorarse mental y físicamente hasta que el paciente deja de tener conciencia de sí mismo, no puede comunicarse y requiere asistencia 24-7. La ciencia mundial estudia las demencias que generalmente ocurren en personas de edad. Sin saber a ciencia cierta sus causas, parece ser una combinación de factores genéticos, ambientales y del estilo de vida que van afectando el cerebro año tras año.

Pero resulta que un investigador científico antioqueño, el neurólogo Francisco Lopera Restrepo, descubrió que hay un tipo de Alzheimer que se presenta más temprano, hacia los cuarenta y tantos años, en familias de Belmira, Angostura y Yarumal, al norte de Antioquia, en Colombia. Ese sí, definitivamente, tiene causas genéticas. Fue ganador del premio de ciencias exactas, físicas y naturales de la Fundación Alejandro Ángel Escobar en el año 1997 con su trabajo titulado *Caracterización clínica y molecular de la demencia tipo Alzheimer en una gran familia de Antioquia*. Al agradecer el galardón el día de la ceremonia de entrega de los premios así describió los síntomas:

La imposibilidad de reconocer un orden en el tiempo y un norte en el espacio, el fracaso en los intentos de construir nuevos recuerdos y el desmoronamiento de los ya almacenados es la marca trágica de esta peste de la memoria que parece calcada de la peste de insomnio que produjo la amnesia colectiva de Macondo. (Fundación Alejandro Ángel Escobar 50 años. Pág. 506)

Se refería a lo que cuenta el premio Nobel de Literatura Gabriel García Márquez en su obra maestra *Cien años de soledad*. En el caso del Alzheimer más conocido, el que da en edad adulta, es el deterioro progresivo de lo que Lopera calificaba como ‘los dones más preciados de la naturaleza’: la conciencia, los recuerdos, las palabras y los afectos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, (OMS), esta enfermedad representa entre un 60% y un 70% de los casos de pacientes diagnosticados con demencia; en 2021 afectaba a unas 57 millones de personas. En Colombia, de acuerdo con información de la página del Ministerio de Salud y Protección Social el porcentaje ocurre entre el 50 y el 75% de los casos de demencia. Un estudio de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad ICESI, en Cali,



prevé que, para este año, el 2025, alrededor de 260.000 personas mayores de 60 años sufrirán de Alzheimer en el país, aunque advierte que no hay cifras actualizadas.

Si en la mayoría de los casos el Alzheimer ocurre porque los pacientes tienen un gen que los hace susceptibles, lo que significa que la persona tiene mayor riesgo, pero no necesariamente se verá afectada por la enfermedad, aproximadamente el 1% de ellos tiene genes con una anomalía que inevitablemente causarán la enfermedad. Lopera empezó a seguirle la pista a ese gen desde 1984 en pacientes no considerados adultos mayores.

2:55 a 3:22 Yo era estudiante de neurología, estaba haciendo mi residencia y en el primer año me tocó recibir un paciente de Belmira. Ese paciente tenía 47 años, estaba demente. Lo que me llamó la atención era que su demencia era una demencia tipo Alzheimer, pero la edad no me cuadraba. Segundo, su padre, su abuelo y varios miembros de la familia había tenido lo mismo. Entonces dije: “Aquí también hay una cosa muy curiosa: hay una forma hereditaria”. (Habla Francisco Lopera en <https://www.youtube.com/watch?v=HVgTuUH-SFE>)

Ya había perdido la memoria y no era capaz de trabajar. Ahí comienza la historia. Aliado con la psicóloga Lucía Madrigal Zapata, en ese entonces auxiliar de enfermería en la sala de Neurología Clínica del Hospital San Vicente de Paúl, de la Universidad de Antioquia, y amiga de su infancia, empezaron a jalar la pita de este caso visitando las familias, lo que significó iniciar el diseño de árboles genealógicos para ir armando pieza por pieza ese rompecabezas que tenían al frente.

28:42 Él me dijo que le estaban llegando muchos pacientes con una cosa muy rara, que perdían la memoria a muy temprana edad, que si lo acompañaba a él y al doctor William Cornejo, al municipio Belmira, para ver si veíamos a toda la familia. Así empezamos. Vimos a toda la familia, la hicimos salir hasta una bodega que hay en el camino, una gallera. Y ahí hicimos la reunión con toda la familia. En esa época él me decía que teníamos que tomar muestras. Algo teníamos que hacer como para darle gracias a ellos por bajar de tan lejos, dos horas y media a caballo para venir a encontrarse con nosotros, que no les llevábamos nada, solamente por averiguar qué pasaba en su familia, tomarle muestra de sangre a toda la gente. Nosotros realmente en aquella época no sabíamos para qué tomar muestras. (Entrevista a Lucía Madrigal)



Era un laboratorio en el campo. Viajaban por lo general los fines de semana sin presupuesto, sin proyectos específicos. Cargaban un maletín, lo llamaba ‘el maletín del doctor Chapatín’, que aún guarda Lucía como un tesoro. En él cargaban suero, aguja, ampollas de Epamín que inoculaban en algunos habitantes que presentaban convulsiones. Pero escribían y escribían lo que encontraban en las evaluaciones médicas, neurológicas, cognitivas, en la genealogía que iban plasmando en trozos de papel, y luego en los resultados que arrojaban las muestras de sangre. Así trabajaron 15 años. Apuntaban toda la información que entregaban las familias, especialmente aquella que tuviera que ver con la patología específica que estaban encontrando, una herramienta que fue fundamental y útil:

58:56 Si en tres generaciones hay una misma sintomatología, algo hay ahí. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Ese es, de acuerdo con el neurólogo estadounidense Kenneth Kosik, entonces en el departamento de neurología de la Universidad de Harvard y quien se convirtió en el coinvestigador de Lopera, uno de los aportes más destacados del estudio:

54:36 He showed us a way to conduct a clinical trial that had never been done before, which is to organize a family and the way I always describe it is that with most doctors, the patients come to them. (In our case) we go to the patients. We go to the villages. We go to them. We don't ask them to come to us. And this is a very novel way of doing clinical trials. (Entrevista a Kenneth Kosik)

TRADUCCIÓN: Nos mostró una forma inédita de llevar a cabo un ensayo clínico, que nunca se había hecho antes, que consiste en organizar una familia y, como siempre lo describo, la forma como lo hacen la mayoría de los médicos es que los pacientes acuden a ellos. Nosotros [en cambio] vamos a los pacientes. Vamos a los pueblos. Vamos a donde ellos están. No les pedimos que vengan a nosotros. Esta es una forma muy novedosa de realizar ensayos clínicos.

Pero la verdad, verdad...

44:46 Realmente nosotros cuando empezamos no sabíamos que estábamos haciendo ciencia. Hoy me doy cuenta de que he hecho ciencia. Solamente sé que nosotros queríamos saber qué les pasaba a esas familias y cómo podíamos ayudarlos. Porque al fin, realmente nuestras raíces están en los



pueblos de Antioquia, llámese como se llame, en el municipio que sea. Esas son nuestras raíces, no son otras. Yo le decía al doctor Lopera: “Es que tenemos que buscar qué pasa, qué es lo que hay, porque si nosotros no luchamos por saber qué hacer, por saber qué hay, nunca vamos a saber qué hacer. Son nuestra gente, son todo ese montón de ancestros que hemos tenido, que finalmente vienen a ser los ancestros comunes para todos, busquemos”. Esa era la motivación que teníamos. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Al primer paciente que recibió el doctor Lopera en su consultorio no se le pudo hacer nada para curarlo.

22:16 Se le hicieron varios estudios, se citó varias veces, venían de una vereda lejana de Belmira y, al final, terminó en su casa porque no había nada que hacerle. Sabíamos que era una demencia parecida al Alzheimer, pero no sabíamos realmente si era con certeza una demencia de Alzheimer. Eso fue en el 84; hasta el 88, 89 nos llegaron cuatro pacientes más con sintomatologías parecidas, también del norte de Antioquia, de diferentes municipios y el doctor Lopera y yo les hacíamos visita domiciliaria, que ahí es donde yo digo que fue cuando empezó eso que llamamos ahora ‘plan social’, empezó con las visitas domiciliarias que nosotros les hacíamos a las familias. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Y así, empezaron a llegarle más y más pacientes con la misma sintomatología. Las familias de esas poblaciones sabían que no era algo nuevo. Y fueron entendiendo que no se trataba de los ‘hijos de la bobera’, ni de una maldición, ni de haber tocado un árbol equis.

1:00:25 *Al principio, pienso que como muchos seguían creyendo que estaban enyerbados o embrujados o que les dieron un bebedizo, o era una enfermedad, pues eran reacios; pero al cabo de un año, muchos ya habían entendido que eso es una enfermedad que los está destruyendo, como dicen ellos, ‘una enfermedad que nos destruye’ y que nos destruye porque había personas que gastaron su dinero buscando yerbateros que los curaran. Las botellas de aguas verdes que les daban, los costos, gente que perdió el campo, la finquita por mirar a ver qué hacer con su familiar. Entonces, creo que eso fue una luz de esperanza para ellos. (Entrevista a Lucía Madrigal)*



También entendieron que aún no había tratamiento, ni cura, que solo estaban empezando a investigar científicamente lo que sucedía en las familias.

32:20 Y así fue como fuimos tirando del hilo para poder tener la población más numerosa del mundo con una variable genética, la E280A para Alzheimer precoz. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Para el doctor Lopera y para su amiga y coinvestigadora Lucía Madrigal, las idas a su región no solamente les dolían por encontrar familias con la enfermedad del olvido, cualquiera que ella fuera pues todavía no la habían diagnosticado con precisión, sino porque eran sus amigos de infancia, gente que habían conocido mientras crecían. Hoy Lucía lo recuerda así:

53:41 Bueno, yo es que tengo muchos momentos y uno de ellos es de pesar, de tristeza, porque cuando yo cuando empecé a ir al campo, realmente como digo, eran mis raíces, era la gente que yo conocí, aunque muchos vivían en el pueblo, los otros en el campo, yo estudié con varias personas que eran del municipio de Angostura y me daba mucho pesar porque muchas de esas personas que yo evalué eran mis compañeras de bachillerato, y qué triste decía yo, será que a todos nos va a dar lo mismo porque esta chica tiene 40 años y ahorita está de verdad sin memoria. Me recuerda por el cariño que teníamos en el grupo, que éramos muy poquitas, creo yo. Pero es muy triste. Ese es un momento demasiado triste y desgarrador para mí. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Por otro lado, era relativamente fácil visitar a estas familias porque Lopera y Madrigal conocían perfectamente los caminos y veredas que habían recorrido en su infancia.

Vayamos pues a la década de los años 50 en Aragón, una pequeñísima población de tierra fría, unos 700 habitantes, dos o tres tiendas, una iglesia y tres calles. Aragón pertenece al municipio de Santa Rosa de Osos, al norte de Medellín, la capital del departamento de Antioquia, en Colombia. El relato es de Argiro, filósofo, uno de los doce hermanos de Francisco, el que le seguía.

06:11 Nosotros nacimos en una familia muy humilde y muy pobre. Mi mamá estudió hasta cuarto elemental, con muchas dificultades. No la volvieron a dejar ir a la escuela porque tenían que pasar una quebrada muy peligrosa en la



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

que algún día casi se ahogan varios de los hermanitos. Y la mamá dijo: “No pueden estudiar más porque tengo que cuidarlos”. (Entrevista a hermanos Lopera. Habla Argiro Lopera)

07:54 Mi papá fue siempre un campesino. Mi papá, sin haber estudiado nunca nada, sin haber ido nunca a una escuela por su propia cuenta, de pronto, con la ayuda de su mamá, aprendió a leer y escribir y terminó al final de su vida leyendo mucho. Era un gran lector, pero nunca fue a una escuela. (Entrevista a hermanos Lopera. Habla Argiro Lopera)

Así que cuando los hijos mayores de don Luis Emilio Lopera y doña Blanca Restrepo ya habían terminado los pocos años de escolaridad que ofrecía Aragón, la familia se trasladó a Yarumal.

9:52: Y así fue como llegamos a Yarumal. En Yarumal fue una cosa extraordinaria por todos los descubrimientos que tuvimos allá, porque nosotros éramos realmente unos niños muy, muy de pueblo, muy campesinos. Yarumal para nosotros era una ciudad, era una gran urbe para ese momento. (Entrevista a hermanos Lopera. Habla Argiro Lopera)

Francisco tenía en ese entonces nueve años. Había nacido en 1951. Era el cuarto, después de tres hermanas, pero siempre fue considerado el mayor por su extrema dedicación, generosidad y apoyo a su familia.

11:10 Porque Francisco era un muchacho que desde muy niño tenía esa virtud de ser un verdadero líder, en el sentido de que siempre estaba teniendo la iniciativa para todo, pero no hacía sentir mal absolutamente a nadie. Y las hermanas mías, de manera natural, fueron aceptándolo así, como el hermano mayor prácticamente. Cuando llegamos a Yarumal éramos muy pobres; mi mamá y mi papá [compraron] una casita que recuerdo costó 12.500 pesos, les quedaron unos pesos, no sé cuánto, y [mi papá] se vino para Medellín a buscar formas de trabajar. Le dejó 500 pesos a mi mamá y le dijo con esos 500 pesos usted debe vivir con los hijos si quiera seis meses, yo no vuelvo antes de seis meses y ella se quedó sola con nosotros. Rápidamente Francisco, que desde ‘pelao’ empezó a mostrar que era muy pragmático y muy, muy piloso para todo. Él sentía que en la casa había muchas necesidades y lo primero que hizo fue irse para donde el padre; se dio cuenta que en la iglesia del pueblo a los acólitos les pagaban 30 pesos de salario mensual y se consiguió un puesto



para él. Rápidamente consiguió puesto para otros dos hermanos y nos tuvo trabajando de monaguillos, ganándose 30 pesos mensuales. Y así empezó él. (Entrevista a hermanos Lopera)



Además de monaguillo, en el parque del pueblo vendía lotería, helados, y los frutos de la finca que había comprado su papá, como yuca, plátano, aguacate y frutales. Vio una oportunidad cuando el cura de la iglesia le propuso entrar al seminario. Le ofrecía seguirle pagando los 30 pesos mensuales. Aunque lo tentó, no aceptó. Siguió vendiendo de todo, era conocido por todos sus vecinos y habitantes del pueblo, y aunque ya había organizado su fiel clientela, tenía claro que ese no era su futuro.

Era un muchacho preguntón. En ese entonces quería estudiar los ovnis, de qué parte del universo venían, cómo eran, cuál era su interés en visitar el planeta Tierra. Se devoró el Diccionario Larousse Ilustrado, una especie de enciclopedia que además de traer los significados de las palabras, tenía una sección de biografías de personajes importantes.

21:30 ...ese fue el primer libro que le abrió la posibilidad de conocer y de aprender. (Entrevista a hermanos Lopera)

Ahora quien lo recuerda es José, uno de los hermanos menores, también médico como Francisco, y quien siempre admiró su tenacidad y determinación. Por ejemplo, cuenta, cuando dejó la idea de estudiar los ovnis porque leyó en algún lado que no



existían, que solo eran una creación de la mente, su inclinación fue estudiar psicología, pero luego se decidió por medicina. El problema, continúa José Lopera, es que él sabía que, con el nivel académico de sus estudios hasta el momento, nunca iba a pasar en la universidad. Se le metió en la cabeza que tenía que trasladarse a Medellín a terminar su bachillerato y cuando se lo propuso a su papá...

27:28 La respuesta de mi papá fue muy contundente y dura, pero él la recordaba muy vívidamente y era: “Mijo, medicina solo la pueden estudiar los ricos y los inteligentes”. (Entrevista a hermanos Lopera)

Este hijo no la tomó como una afrenta. Comprendió que su papá tenía la mitad de la razón. No eran ricos. Pero ¿inteligente? Claro que sí.

27:56 Entonces, ¿qué hizo? No se puso a discutir con él. Simplemente le escribió una carta a una tía monja, hermana de mi padre que tenía mucha influencia sobre mi padre: “Tía Guillermina, yo quiero estudiar medicina. Mi papá cree que yo no soy lo suficientemente inteligente. Quiero que le escribas una carta y le digas que yo soy inteligente, que yo puedo estudiar medicina”. Y efectivamente, esa carta se escribió y mi padre se sintió, digamos, motivado y dijo: “Bueno, si pasas, miraremos qué hacemos”. Y de esa manera él logró presentarse a la carrera. (Entrevista a hermanos Lopera)

La llegada a Medellín no fue nada fácil. Lo que siguió en adelante, fue una cascada de obstáculos a los que siempre les hizo el quite. Superada la respuesta de su padre, empacó su ropita en una caja de cartón y partió en bus para Medellín. Cuentan sus hermanos que, al llegar, dejó la cajita en la agencia de transporte y salió por el barrio Belén a golpear en todas las casas preguntando si alquilaban piezas. Después de varias respuestas negativas llegó a una donde le abrió un conocido yarumaleño, quien se sorprendió al verlo y de inmediato le ayudó a ubicarse. Con los mil pesos mensuales que le mandaba su papá y la ayuda de una de sus hermanas mayores que ya trabajaba como maestra, logró finalmente instalarse.

Se presentó a dos colegios y no pasó. Entonces fue al Colegio San Carlos, donde trabajaba un hermano cristiano familiar de doña Blanca, su madre, y le propuso que lo dejara ingresar al colegio sin examen de admisión porque seguramente no lo pasaría. Le aseguró que no lo haría quedar mal. Don Argiro continúa la historia.



29:44 Él le consiguió el puesto, entró a estudiar sexto de bachillerato y en los dos primeros meses le fue, como decimos aquí, como a los perros en misa. Muy mal, muy mal. Y él se esmeró y esmeró. Y terminó siendo el mejor bachiller del San Carlos en ese año. (Entrevista a hermanos Lopera)

37:47 Francisco rápidamente se fue haciendo la vida aquí. Terminó el bachillerato y como fue el mejor bachiller del colegio, de inmediato le ofrecieron dar clases en el colegio y empezó a dar clases allá y a ganarse una platica. Se consiguió una bicicleta y consiguió 'cachaco' y se iba de cachaco en bicicleta a dar clases. (Entrevista a hermanos Lopera)

De *cachaco*, es decir, de saco y corbata. Así dictaba clases de religión, de geografía, de biología, de lo que fuera. Y cuando se presentó a la Universidad de Antioquia a estudiar medicina y recibió el telegrama con la noticia de que había sido aceptado, gritó: ¡Soy médico!

Pero hay otra circunstancia que vivió y responde a su interés por estudiar medicina. Un día acompañó a don Luis Emilio, su padre, a visitar a su abuela, que sufría demencia. Así lo cuenta él mismo:

1:00 a 1:21: Y me tocó ver cómo mi abuela no reconocía a mi padre y eso lo afectó mucho. Le propuse que la trajera a Medellín y él me dijo que ya los especialistas habían informado que no tenía cura. Pensé que era negligencia de los médicos y que el día que yo fuera médico eso no iría a pasar.
(<https://www.youtube.com/watch?v=uDponSjyzKA&t=1s>)

Se graduó como médico cirujano en 1979 y como neurólogo clínico en 1984. Estudió neuropediatría y neuropsicología en la *Universite catholique de Louvain* en Bélgica, gracias a una beca del gobierno belga que complementó con el ofrecimiento de la Universidad de Antioquia de seguirle pagando su salario como profesor durante el tiempo de la subespecialización, y con el apoyo de varios de los colegas de la universidad quienes se ofrecieron a cubrir parte de su tiempo laboral en la cátedra.

Al regresar al país se reintegró a la Universidad de Antioquia, continuó su interés por estudiar los casos de las familias con alzhéimer en el norte de Antioquia, y en 1992 fundó el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), en la facultad de medicina.



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

La investigación hasta comienzos de los años noventa se restringió a visitar las familias, practicarles exámenes médicos, pruebas de sangre que no demostraban asomo alguno de una posible causa de la enfermedad que padecían los pacientes.

Era una época difícil en Colombia. Se necesitaban agallas para recorrer rincones alejados en el campo antioqueño. Su hermano Argiro hace honor a Francisco y a Lucía:

01:00:57 Se iban, trabajaban toda la semana, sábados y domingos de cuenta de ellos. Además, en un país en que, en esa época, década de los 80, ya saben ustedes que era Colombia, las pescas milagrosas, todo lo de la guerrilla, todo ese problema. Y ellos corrían todos esos riesgos yendo a esas fincas, conversando con los campesinos y lograron ese trabajo. (Entrevista a hermanos Lopera)

Todo empezó a convertirse en ciencia avanzada cuando conocieron al neurólogo Kosik en una charla que dio en Medellín y el doctor Lopera estaba en el auditorio. Dice Kosik que lo normal es que al terminar una conferencia la gente se le acerque a consultarle sobre un familiar que tiene comportamientos que podrían considerarse alzheimer. En el caso del doctor Lopera fue diferente:

08:37 What was different was that he took out these scraps of paper that he unfolded and showed me a family tree of hundreds of people that had early onset dementia. We did not know it was Alzheimer's at that time. All we knew is that it was an early form of dementia that was occurring generation after generation. And as you know, these are very big families, sometimes 10 or 15 children. and we could clearly see that the pattern was what's called 'autosomal dominant', meaning that half of the offspring seemed to be getting sick, getting dementia. And at that instant, we began a 35-year collaboration. I've learned to speak a little bit of Spanish, he learned to speak a little of English. But at that time, we had very little language in common, but we immediately knew that this was going to be an important collaboration. (Entrevista a Kenneth Kosik)

TRADUCCIÓN: La diferencia fue que él sacó unos trozos de papel que desplegó y me mostró un árbol genealógico de cientos de personas que tenían demencia de inicio temprano. En ese momento no sabíamos que se trataba de la enfermedad de Alzheimer. Todo lo que sabíamos era que se trataba de una



forma temprana de demencia que ocurría generación tras generación. Se trata de familias muy numerosas, a veces de 10 o 15 hijos, y pudimos ver claramente que el patrón era lo que se llama autosómico dominante, lo que significa que la mitad de los hijos parecían enfermarse y desarrollar demencia. Y en ese instante, comenzamos una colaboración de 35 años en la que yo aprendí a hablar un poco de español, él aprendió un poco de inglés, y aunque en ese momento teníamos muy poco lenguaje en común, de inmediato supimos que iba a ser una colaboración importante.

Hubo confianza desde el primer momento porque hablaban el mismo idioma... el científico.

10:25 Somehow he read something in me, I read something in him, and we developed this immediate affinity for working together. (Entrevista a Kenneth Kosik)

TRADUCCIÓN: De alguna manera, él leyó algo en mí, yo leí algo en él, y desarrollamos esta afinidad inmediata para trabajar juntos.

Dice Lucía Madrigal que desde entonces se convirtió en el mejor mentor en el extranjero.

37:25 Y luego que encontramos al doctor Kenneth Kosik fue lo mejor, porque de ahí en adelante nosotros empezamos a crecer, se presentaron proyectos de investigación a nivel internacional que fueron financiados y logramos avanzar. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Kosik ofreció su laboratorio en la Universidad de Harvard donde pudieron adelantar investigaciones más sofisticadas para estudiar genes, y fueron asociándose con colegas de más universidades internacionales. Lo único con lo que contaban eran las muestras de sangre. Algunas no estaban en buen estado por los bajones de luz que ocurrían con frecuencia y era difícil extraerles el ADN. Necesitaban estudiar los cerebros de los afectados que morían para identificar la causa de la demencia y posiblemente encontrar el gen responsable. Y cuando supieron que había muerto uno de los enfermos, el doctor Lopera y Lucía llegaron al funeral con la misión de conseguir autorización para que sus deudos donaran el cerebro, lo cual lograron luego de tener que convencer no solamente al esposo de la fallecida, sino a todos sus hijos que no eran pocos.



Fue el neuropatólogo Juan Pablo Arango el encargado de llevar el cerebro en un recipiente con formol a Boston. Era 1993.

13:05 He arrived at my house in Boston at 11 o'clock at night. Knocked on my door and said: "I have the brain". So the next morning we went into my lab. I was at Harvard at that time. We cut it, stained it and for the first time we realized that this disease causing dementia in the family was Alzheimer's disease. That was the moment. Since then we've had many confirmations because there's now a brain bank there, 'Neurobanco', which has many samples, but that was the first time. (Entrevista a Kenneth Kosik)

TRADUCCIÓN: *Llegó a mi casa de Boston hacia las 11 de la noche. Llamó a mi puerta y dijo: «Tengo el cerebro». Así que a la mañana siguiente fuimos a mi laboratorio. Estaba en Harvard en ese momento. Lo cortamos, lo teñimos y por primera vez nos dimos cuenta de que esta enfermedad que causaba demencia en la familia era la enfermedad de Alzheimer. ¡Ese fue el momento! Desde entonces, lo hemos confirmado muchas veces porque ahora hay un banco de cerebros allí, el Neurobanco, que tiene muchas muestras; pero esa fue la primera vez.*

Lo identificaron porque observaron en el cerebro los rasgos distintivos de la enfermedad de Alzheimer: ovillos neurofibrilares y placas seniles. Así que, confirmada la enfermedad, ahora era necesario encontrar el gen responsable. Aparentemente nadie lo había descrito antes. Se clavaron a buscarlo entre esas muestras de sangre, semanas... meses. Y finalmente encontraron la mutación en un gen.

16:05 But when we found this, it became apparent that this gene was the one that is really involved in familial Alzheimer's. The gene is called 'presenilin' and the mutation is a certain position in this gene that Lopera liked to call the 'Paisa mutation'. (Entrevista a Kenneth Kosik)

TRADUCCIÓN: Pero cuando lo encontramos fue evidente que se trataba del gen que realmente está involucrado en el Alzheimer familiar. El gen se llama 'presenilina' y la mutación es una posición determinada en este gen que Lopera llamó la 'Mutación paisa'.



Hoy en día la Mutación paisa es sinónimo de Francisco Lopera. Para la ciencia es la mutación E280A. Es un gen que se encuentra en el cromosoma 14. Pero ¿qué significa que tiene una mutación? Así lo explicaba el propio doctor Lopera en una entrevista con la periodista y columnista Ana Cristina Restrepo de la revista *Cambio* en el 2024.

11:08 El genoma, todo, está hecho de cuatro letras: A adenina, G guanina, C citosina y T timina. Y toda la cadena de ADN es una repetición infinita de cuatro letras y un cambio de una letra por otra es una mutación. Por ejemplo, la palabra mesa, significa una superficie, y si le cambio una letra por otra, la e por i dice misa, otra cosa completamente diferente. Entonces una mutación es el cambio de una letra por otra en el genoma que produce una enfermedad o que cura una enfermedad. (<https://www.youtube.com/watch?v=W8EO8QcexSE>)

En todos los casos de Alzheimer se presentan unas estructuras en el cerebro llamadas placas neuríticas o seniles y ovillos neurofibrilares.

Las placas seniles se producen cuando una proteína, llamada beta amiloide, se agrupa formando depósitos más grandes, insolubles, que afectan la comunicación entre las neuronas cerebrales. También se les llama placas amiloides.



Así se ve la placa de amiloide. Muerte neuronal.

Los ovillos neurofibrilares están formados por otras proteínas, las tau, que en los pacientes de Alzheimer cambian de forma impidiendo el transporte de nutrientes y

por tanto también causan daños en las neuronas cerebrales, ocasionan su muerte y la reducción del cerebro.

Son proteínas ‘basura’; así se refería a ellas el doctor Lopera, ‘que intoxican las neuronas y las destruyen, produciendo pérdida de la memoria, pérdida de las capacidades mentales y pérdida de la autonomía’, lo que hace que quienes sufren de Alzheimer terminen siendo dependientes de un cuidador.

Así, las mutaciones encontradas en ese gen específico por Lopera y sus colegas, colombianos e internacionales, fueron publicadas en la revista científica *Nature Genetics* en 1995, una de las más prestigiosas.



© 1995 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturegenetics>

letter

The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families

Alzheimer's Disease Collaborative Group*

Genetic linkage studies place a gene causing early onset familial Alzheimer's disease (FAD) on chromosome 14q24.3 (refs 1–4). Five mutations within the S182 (Presenilin 1; PS-1) gene, which maps to this region, have recently been reported in several early onset FAD kindreds⁵. We have localized the PS-1 gene to a 75 kb region and present the structure of this gene, evidence for alternative splicing and describe six novel mutations in early onset FAD pedigrees all of which alter residues conserved in the STMP⁶ (Presenilin 2; PS-2) gene.

We isolated full length cDNA clones for the PS-1 gene. Analysis of the sequence of this clone revealed that it was identical in predicted amino acid sequence to that previously reported¹ with the exception of the absence of amino acids VRSQ at position 26–29. Comparison of this sequence in Genbank revealed three ESTs with homology to different regions of the PS-1 gene (R14600, R05907 and T03796) for which we also derived cDNA clones and which encoded a single other gene, PS-2.

Determination of the sequences of these genes enabled us to design primers and to map the PS-1 gene to the YAC A231B10 and to the PAC 54-12D on ch14 and to map the PS-2 gene to chromosome 1. The PS-2 gene is identical to that recently reported as the AD4 locus (STMP⁶) (refs 6, 7). Contrary to previous mapping data¹, PAC 54-12D and thus PS-1, mapped just telomeric to D14S77 (Fig. 1). The 5' end of the gene mapped within YAC A102A10 that had previously been used for exon trapping

experiments^{8,9}. This localization enabled us to determine that the PS-1 gene is oriented 5'–3' centromere-telomere. The exons we had trapped from A102A10 included four that showed complete identity to the PS-1 sequence. These exons could be arranged contiguously upon that sequence with the exception that the nucleotide sequences corresponding to the VRSQ motif were again absent and corresponded to a gap between two of the trapped exons. These data, together with the observation that PCR direct sequencing of fibroblast cDNA suggested there was a mixed template beyond the VRSQ motif, led us to consider the possibility that there was alternative splicing of the PS-1 gene. This interpretation was confirmed by designing primers which flanked the sequence and using PCR over the sequence in cDNA derived from many tissues (Fig. 2). There appear to be two consensus 5' donor splice sites twelve base pairs apart in this region of the sequence, resulting in some cDNAs with and others without the sequence coding for these four amino acids.

Our exon trapping procedure gave clear evidence that the PS-1 protein was encoded by multiple exons and suggested some of the exon boundaries. We identified all of the intron/exon boundaries (Fig. 3) as this information is necessary to determine whether there is further

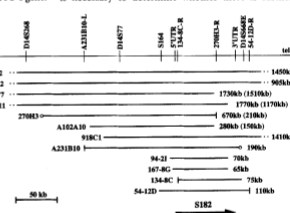


Fig. 1 The PS-1 gene is shown on a YAC and PAC map of the region of ch14 between the STSs D14S268 and D14S668. D14S268 and D14S77 are dinucleotide repeat markers used in the linkage studies. STSs with a suffix -L or -R were derived from the ends of fragments of YACs or PACs using ligation-mediated PCR. STSs with a suffix -L or -R are STSs derived from the ends of the PS-1 cDNA sequence, and STSs with a suffix -L or -R are STSs derived from the ends of the PS-1 cDNA sequence. YACs were isolated from the CEPH and St. Louis libraries as previously described¹. PACs were isolated from the Genome Systems library by hybridization with Alu-PCR products from YAC A102A10. YACs are in parentheses (the portion of the YAC estimated to come from this region of ch14) and the distances between STSs were derived using the program SEGMAP¹⁰. C. Magnus, V. K. P. Green.

*The Alzheimer's Disease Collaborative Group are: R.F. Clark¹, M. Hutton², R.A. Palsner³, S. Froelich⁴, E. Karni⁵, C. Tallot⁶, R. Crook⁷, C. London⁸, G. Pihl⁹, C. He¹⁰, K. Kowshik¹¹, A. Martinez¹², M. Wang¹³, J. Busfield¹⁴, M.L. Behrman¹⁵, A. Myers¹⁶, J. Norton¹⁷, J. Morris¹⁸, N. Mahdi¹⁹, C. Pearson²⁰, S. Lincoln²¹, M. Baker²², K. Duff²³, C. Zehr²⁴, J. Perez-Tur²⁵, H. Houlden²⁶, A. Ruiz²⁷, J. Ovar²⁸, F. Lopez²⁹, M. Arcon³⁰, L. Madrigal³¹, J. Collinge³², C. Humphreys³³, A. Ashworth³⁴, S. Searns³⁵, N. Fox³⁶, R. Harvey³⁷, A. Kennedy³⁸, P. Roques³⁹, B.T. Cline⁴⁰, C.A. Philp⁴¹, J.C. Venter⁴², L. Forster⁴³, K. Asanuma⁴⁴, L. Lilius⁴⁵, J. Johnston⁴⁶, G. Cowburn⁴⁷, M. Vitarant⁴⁸, B. Winblad⁴⁹, K. Koski⁵⁰, M. Hahne⁵¹, M. Pechmann⁵², D. Dickson⁵³, D. Mann⁵⁴, D. Neary⁵⁵, J. Snowden⁵⁶, P. Lantos⁵⁷, L. Landwehr⁵⁸, N. Rosen⁵⁹, G.W. Roberts⁶⁰, M.D. Adams⁶¹, J. Hardy⁶² & A. Goate⁶³

¹Dept of Psychiatry, Neurology and Genetics, Washington Univ School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA; ²Seaver Alzheimer's Disease Laboratories, Dept of Psychiatry, Pharmacology, Biochemistry and Neurology, Univ of South Florida, Tampa, FL 33613, USA; ³Dept of Geriatrics, Gerontology, and Neurology, Univ of Maryland, Baltimore, MD 21201, USA; ⁴Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁶Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁷Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁸Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹⁰Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹¹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹²Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹³Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹⁴Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹⁵Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹⁶Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹⁷Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹⁸Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ¹⁹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²⁰Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²¹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²²Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²³Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²⁴Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²⁵Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²⁶Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²⁷Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²⁸Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ²⁹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³⁰Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³¹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³²Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³³Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³⁴Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³⁵Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³⁶Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³⁷Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³⁸Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ³⁹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴⁰Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴¹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴²Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴³Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴⁴Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴⁵Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴⁶Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴⁷Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴⁸Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁴⁹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵⁰Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵¹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵²Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵³Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵⁴Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵⁵Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵⁶Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵⁷Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵⁸Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁵⁹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁶⁰Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁶¹Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁶²Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA; ⁶³Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143, USA

¹R.F.C. and M.H. are joint first authors
Correspondence should be addressed to J.H.

Nature Genetics volume 11 October 1995

219

Cuando el doctor Lopera no estaba buscando respuestas con su grupo de investigación, o en su consultorio particular, estaba con su familia, su esposa, su hija, sus hermanos, cuñados, sobrinos, amigos.



Para fomentar la investigación,
la ciencia y la solidaridad en Colombia.

1:18:40 Yo diría que él era una persona inteligente, inteligente, buen gestor, responsable, muy familiar. Se daba muy fácil a la gente, se entregaba con alma y vida a su trabajo. Por dónde metía la cabeza por ahí tenía que salir. Muy entusiasta. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Por donde fuera dejaba huella por su entrega a las demás personas. En el Chocó, donde hizo su rural, aún lo recordaban y lo abrazaban cuando viajaba a recordar sus pasos. Y si estaba en su casa, en Monte Delphos a las afueras de Medellín, caminaba por los senderos o nadaba. Para él la natación fue un cariño para el alma y el intelecto. Su hermano José recuerda su consejo:

01:12:20 Me dijo: “Mira, nunca dejes de hacer deporte. Lo que a mí me pasó, no me volvería a pasar si volviera a estudiar medicina”. Él, cuando estudió medicina, cuando llegó a farmacología, creo que era la materia, que era el coco en esa época, mejor dicho, el índice de pérdida de farmacología era muy alto entonces... Y él nadaba, iba a la universidad tres o cuatro horas a la semana a nadar una hora porque le fascinaba nadar y además era el único deporte para el que él era bueno. Él dejó de ir a piscina ese semestre para no perder farmacología. Puede que me equivoque en la materia, pero o era alguna de esas materias duras de morfología, histología, no sé, pero era una materia a la que todo el mundo le tenía miedo. Y él dijo: “Yo no voy a perder la materia, este semestre voy a suspender la natación”. Y entonces él me decía: “Y perdí la materia y llegué a la conclusión de que yo perdí la materia porque dejé de nadar. Entonces al siguiente semestre volví a tomar la natación y dije Jamás dejaré de nadar porque eso me ayuda a mí a estar y a tener la mente limpia, oxigenada, el cerebro oxigenado”. Y efectivamente, hasta cuando pudo nadar, nadó. Él en la finca tenía una piscina y sagradamente todos los días se levantaba a las 06:00, a las 05:30 y lo primero que hacía era hacer un poco de jardinería porque le gustaba mucho, y luego hacer 45 minutos de natación. Ese era el deporte preferido de él. (Entrevista a los hermanos Lopera. Habla José Lopera)

Sus consejos eran siempre apropiados y funcionaban. Cuando no opinaba sobre algo que se le confiaba, simplemente apoyaba. Su camaradería no tenía límites. Era una persona alegre y práctica: a los problemas les buscaba soluciones.

También le gustaba bailar, con el que fuera. Y cantaba. Y sonreía.



01:19:42 Creo que su éxito como científico solo tiene una explicación, es que era un ser humano especial porque no se puede ser científico si no se es un ser humano humilde, sin pretensiones. Nosotros siempre decíamos que Pacho creció como científico. Creció como persona conocida en el mundo, pero jamás despegó los pies del piso. Jamás se sintió superior a nadie. (Entrevista a los hermanos Lopera)

Pasaron los años. Identificada la mutación del gen y requetecofirmada, el grupo de Lopera inició un ensayo clínico para probar un medicamento que lograra prevenir el Alzheimer. En 2013 volvió a ser ganador con su grupo de investigación del premio de ciencias Alejandro Ángel Escobar con su trabajo *Investigación del Alzheimer genético por mutación E280A en el gen de la presenilina-1 (PS1) en familias de Antioquia: Una oportunidad para el desarrollo de las terapias preventivas.*

Con más fondos, su grupo fue creciendo y diversificándose con investigadores de diferentes disciplinas. Consolidaron el Neurobanco, que hoy en día cuenta con más de 500 cerebros. Y empezaron a aplicar el medicamento.

38:05 Yo fui la primera que apliqué el primer día la primera dosis del producto de investigación. Yo solo iba a reclutar, a buscar la gente, o sea, los herederos de todos aquellos 3000 que yo había visto. Estuve cinco años ahí. Fue maravilloso. Y les voy a decir por qué. Porque una de las formas que yo tenía para decirle a la gente: “Mire, esto es una enfermedad, entiéndalo así. Si a su abuelo le dio; si a su papá le dio, y ella está enferma, algo tiene que haber ahí en su propio organismo que hace que pierda la memoria. Eso no es nada puesto. La bruja no puede durar tantos años. Ni siendo Matusalén”. Yo les decía eso, pero además les añadía: “Yo no puedo hacer nada por ustedes, solo escucharlos, pero un día alguien vendrá aquí y les dirá a ustedes aquí está el frasquito de las pastillas que va a evitar que se enfermen”. Entonces yo pienso que fue una ilusión cuando nosotros destapamos esa caja de Pandora que salió la esperanza, nosotros la cogimos fuerte y la esperanza fue intentar buscar algo que palia un poquito esa sintomatología. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Los resultados del ensayo para prevenir o retrasar los inicios de la enfermedad, luego de nueve años de aplicación en 252 personas con la Mutación paisa, pero aún sin



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

síntomas (2013 a 2022), fueron negativos. La droga, crenezumab, no funcionó porque, de acuerdo con Kosik, solo atacaba la mitad del problema, las placas amiloides.

Fue un golpe fuerte. Luego de tantos años de aplicar el medicamento fue difícil convencerse de que era necesario buscar un plan B.

Pero el doctor Lopera de acuerdo con sus hermanos, no era una persona que demostrara sus estados de ánimo, menos aún si se trataba de un fracaso.

01:05:20 Él se mostró lógicamente triste pero muy satisfecho de todo lo que habían hecho. Yo eso es lo que recuerdo. Él, así como frustrado, no; él sabía que eso podía ocurrir. Es más, él nos decía nosotros lo más probable es que no se logre, pero es que nosotros tenemos un trabajo a largo plazo. (Entrevista a los hermanos Lopera)

Había que encontrar otro camino para poder dar una esperanza a los afectados y a su descendencia, pero es verdad, la ciencia es de largo plazo. Los ánimos que le daba Lucía en ese entonces sí que le pudieron ayudar:

43:00 Yo le decía al doctor: “No se ponga triste porque hemos abierto puertas para dejar que esa esperanza entre por ellas. Porque él siempre estaba muy triste porque no curaba. Pero tendríamos que ser lo más de buenas del mundo mundial para llegar y besar el santo. O sea, vamos a hacer un ensayo y ahí mismo vamos a encontrar el medicamento que cura, más una enfermedad que es del cerebro, de la cual no sabemos nada, es muy difícil. (Entrevista a Lucía Madrigal)

43:41 Entonces yo le decía: “Mírelo de esta manera; un día alguien vendrá con un frasquito y les traerá a estas personas algo que no vamos a ser nosotros ni va a ser para la gente que está ahora. Eso es para el futuro. Los que vienen. Los que no han nacido. Pero vendrá alguien que siga nuestro camino y pueda llegar con el frasquito y decir: Mire, aquí está”. (Entrevista a Lucía Madrigal)

La ciencia es un sistema en desarrollo. Nunca termina. Tiene la capacidad de continuar evolucionando de manera infinita. Y como la ciencia, esta historia no termina aquí. El año 2019 marca otro hito en la investigación de la Mutación paísa. A una mujer de 70 años que tenía el gen que le habría generado la enfermedad, se le descubrió también la mutación en el gen que la curaba, llamada *Christchurch*. La identificaron dos colaboradores de Lopera, Yakeel Quiroz y Diego Sepúlveda-Falla.



36:00 They found a patient in the family who had the mutation but did not seem to get demented. As you know, when people have this mutation, they invariably start their dementia around age 45. No one escapes. If you have this mutation, you get the disease. And then one day, a woman walks into the clinic in Colombia. Her name was Aliria. She's agreed to have her name published. And she was over 70 years old, had the mutation, but no dementia. And we had never seen anything like this. So she went to Boston to get her brain imaged.
(Entrevista a Kenneth Kosik)

TRADUCCIÓN: ... encontraron a un paciente de la familia que tenía la mutación pero que no parecía estar demente. Como saben, cuando las personas tienen esta mutación, invariablemente comienzan su demencia alrededor de los 45 años. Nadie se escapa. Si tiene esta mutación, contrae la enfermedad. Y entonces, un día, una mujer entra a la clínica. Se llamaba Aliria. Ella accedió a que se publicara su nombre. Tenía más de 70 años, tenía la mutación, pero no tenía demencia. Nunca habíamos visto algo así. Así que se fue a Boston para hacerse una imagen cerebral.

Y fue un hallazgo increíble. Casi no tenía ovillos neurofibrilares, lo que generaba mucho más conocimiento sobre lo que sucede en el cerebro y en este caso, más pistas sobre la posible prevención de la enfermedad.

38:37 She had the sick and the cure. I mean, it's a story, you know, it should be a movie. It's such an amazing story. And so, in Lopera's last few years, he was very excited about this. (Entrevista a Kenneth Kosik)

TRADUCCIÓN: Tenía la enfermedad y la cura. Es una historia que debería ser una película. ¡Es que es una historia increíble! Así que, en los últimos años de Lopera, él estaba muy entusiasmado con esto.

Todos se entusiasmaron con este hallazgo. Y la cura estaba en otra mutación en otro gen, el APOE3. Un grupo de investigadores la había descrito en una familia de Christchurch, en Nueva Zelanda, sin reportar lo que producía esa mutación en el organismo. Hasta entonces no tenía relevancia conocida para el Alzheimer.

Efectivamente, fue un hallazgo que marcó otro hito en la investigación de la Mutación paísa. Y en serio, Lopera estaba muy feliz con ese hallazgo. Así lo describía:



1:37 a 2:12 Es que el descubrimiento de Aliria lo que señala es el camino de la cura y la prevención. No de un tratamiento paliativo. Lo que ella enseña es que la enfermedad y la cura habitan en la naturaleza por lo tanto no hay que inventar nada, sino que simplemente hay que imitar la naturaleza. Leer la naturaleza e imitarla. Porque si en su cuerpo ella porta la enfermedad y la cura es cuestión de leer. (<https://www.youtube.com/watch?v=uDponSjyzKA&t=1s>. Los Informantes)

1:10 Él se fue con la certeza de que había encontrado la llave para la cura del Alzheimer, que, entre otras cosas, él lo decía muy claro: no la encontré yo; estaba ahí en la naturaleza, simplemente había que leerla. Y si ustedes revisan algunas entrevistas de él, cuando a él le preguntaban que cómo había descubierto el gen, él decía: No, yo no lo descubrí. Él estaba ahí, simplemente supimos buscarlo y lo encontramos. La naturaleza tiene la respuesta para todas las preguntas. (Entrevista a los hermanos Lopera. Habla José Lopera)



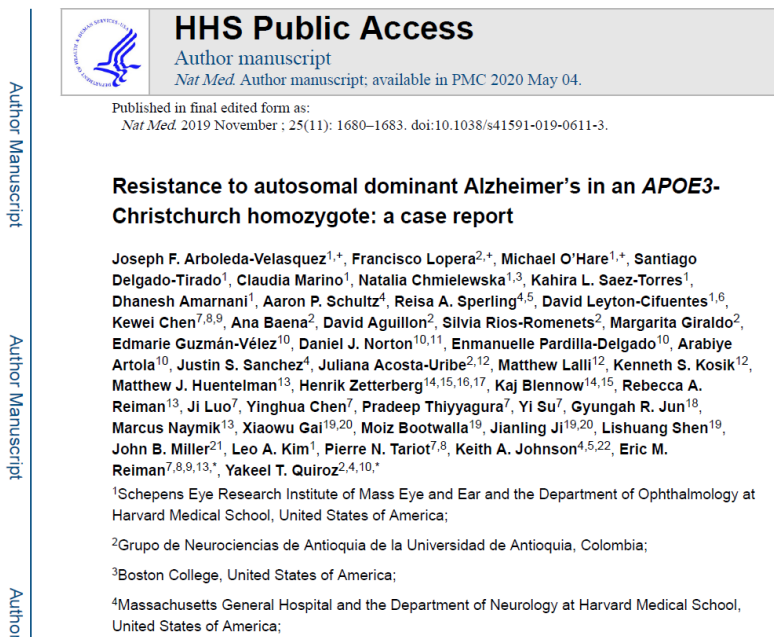
Foto de Aliria en programa Los informantes, de Caracol TV

Aliria, quien murió de cáncer, tuvo en su cerebro el gen del Alzheimer, porque es portadora de la Mutación paisa y otro gen mutado que le previno contraer la enfermedad. Ella, según Lopera, fue uno de los resultados más importantes de la investigación que lideró durante más de 40 años.



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

(<https://www.youtube.com/watch?v=HVgTuUH-SFE> Los Informantes)



“En los últimos 40 años”, dijo la neuropsicóloga Yakkell Quiroz en una entrevista de la Universidad de Antioquia, “él ha formado y entrenado a cientos de estudiantes, residentes, investigadores, neurólogos, neuropsicólogos y neurocientíficos,



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

incluyéndome, muchos de los cuales también se han convertido en líderes reconocidos a nivel internacional en el campo del Alzheimer y las demencias”.

Por su aporte a las investigaciones sobre el Alzheimer, Lopera recibió en abril del 2024 el Premio Potamkin de la Academia de Neurología de Estados Unidos, considerado el Nobel de neurociencias. En la ceremonia de entrega de los premios, Andi Potamkin, directora del *Potamkin Prize for Research in Pick's, Alzheimer's, and Related Diseases* dijo:

Para mí, como miembro de la familia y no como científica, los servicios que el doctor Lopera ofrece van mucho más allá de cualquier cosa que haya visto: visita cada hogar; conoce el nombre de cada persona; comparte pan con esas familias, educándolas personalmente sobre lo que está sucediendo en tiempo real. ¡Y me refiero a cientos de personas! Desarrolla centros de tratamiento y educación y ha establecido programas de apoyo social que han beneficiado a comunidades enteras. Se ve a sí mismo como parte de un ecosistema mayor y cree en cuidarnos mutuamente hoy, mientras lleva a cabo su investigación. ¡Lo admiro inmensamente!

https://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia!/ut/p/z0/fYwxD4lwFIT_igsjeRWx6kgcTlyDgzHQxbyUik-gr5Rq_PmCDMbF5XL35e5AQQ7K4pMqDMQWmyEXSl7Wm20yz1JxEDKVlpPHdLIKdovTWcAe1P_C8ED3rIMZKM02mFeA3LEP2DxKg5HA_jfduDWITH3VmOZAm7CPxWVsqeWx9cWUGPA2cNy1x7DhgW5ONrx6tpl5zw854BFer4g35gaK9/

El descubrimiento de una de las mutaciones protectoras más poderosas que se conocen hoy en día, más poderosa que cualquier fármaco, es otro de sus legados, así como su generosidad para compartir su banco de cerebros con laboratorios de todo el mundo que continúan estudiando hoy en día prioritariamente el de Aliria.

Al doctor Francisco Lopera, una autoridad en la enfermedad del olvido, nadie lo olvidará.

01:08:20 Pienso que el legado es la búsqueda de esa luz para tantas y tantas familias. Y digo luz, por no decir medicamento, para tantas y tantas familias que no solamente en el país, sino a nivel mundial, están padeciendo día tras día el flagelo de esta enfermedad que es devastadora y que no solamente



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

devasta al enfermo, porque en nuestro caso son personas muy jóvenes. Y pienso que el legado más grande que nosotros, y me incluyo, que podemos dejar, es un camino por el cual puedan transitar tantos y tantos investigadores que van llegando al grupo, porque el camino ya está. Puede que sea un camino de herradura aún, pero es un camino por el cual pueden transitar. (Entrevista a Lucía Madrigal)

01:13:00 Creo que él se fue cuando tenía que irse. (Entrevista a Lucía Madrigal)

Unos meses antes de morir resolvió dejar en manos de sus pupilos, ya investigadores senior, el Grupo de Neurociencias. Aunque le brotaban miles de proyectos en cada conversación con sus colegas y tenía ese permanente ánimo para seguir construyendo, le agradeció a la vida que hubiera sido tan feliz con su trabajo.

01:03:39... siempre dijo: “Yo estoy satisfecho de lo que hice y me siento bien retribuido”. Es decir, él se murió con mucha satisfacción de lo que había hecho, pero no solo de lo que había hecho, sino del respaldo que sintió de toda la gente que lo rodeó en ese neurociencias en el que nosotros tenemos todavía mucha fe, porque ese es un proyecto que no es una cosa de un hombre, es una cosa de un montón de gente que él lideró, pero es un montón de gente valiosísima que hay ahí. (Entrevista a los hermanos Lopera. Habla Argiro Lopera)

Desde su casa en Monte Delphos, cuentan sus hermanos, continuó bajando a la piscina donde hacía hidroterapia y luego pasaba al jacuzzi donde disfrutaba una temperatura más calientita. Lo relajaba. Lo hizo, al final ya con la ayuda de sus hermanos, hasta unas 3 o 4 semanas antes de su muerte.

Desde finales del siglo se insistió mucho en la importancia de poner en práctica el llamado ‘Triángulo de Sábato’, que abogaba por unir al Estado, la academia y la empresa. Esa era la apuesta para construir el nuevo andamiaje institucional cuyas bases se habían asentado a comienzos de la década de 1990.

Hubo otra apuesta explícita por la innovación, de tal manera que ya no se hablaba de ciencia y tecnología exclusivamente, sino que se le agregó la innovación como otro de los elementos que debe contemplar la política científica del país. Esta apuesta se concretó en el impulso a los Centros de Desarrollo Tecnológico, Centros Regionales



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

de Productividad, Centros de Servicios Tecnológicos y a las Incubadoras de Empresas de Base Tecnológica. A finales de esta década se dio un giro hacia la financiación decidida a aquellos centros de investigación de excelencia con trayectoria y experiencia, con un gran potencial para posicionarse e nivel internacional.

Se empezó a hablar de las ‘sociedades y las economías basadas en el conocimiento’ y de las tecnologías, no solamente de información y las comunicaciones, sino, igualmente importantes, la nanotecnología (tecnología a nivel de átomos y moléculas), la biotecnología (tecnología de la vida) y la cognotecnología (tecnología de la neurociencia).

La falta de recursos para financiar la investigación en estos tres campos —ciencia, tecnología e innovación— frenó el impulso del marco legal logrado a comienzos de la década de los años noventa. Se buscaron alternativas como la transferencia de un porcentaje de los recursos del Servicio Nacional de Aprendizaje, (SENA), a Colciencias para proyectos de innovación, y el 7% de los juegos de azar para el Fondo de Investigaciones en Salud, (FIS).

Se creó la Plataforma científica y tecnológica ScienTI, actualmente en funcionamiento, que visibiliza la actividad de los científicos y de los grupos de investigación a los que pertenecen (CvLac y GrupLAc). Y en la administración de María del Rosario Guerra de la Espriella, quien fuera directora de Colciencias de 2003 a 2006, se le dio un gran valor a la diplomacia científica, con miras a posicionar a Colciencias en el medio político. Así lo recuerda ella misma:

4:40 Pero tengo que decir que se veía con optimismo ese cambio de siglo y se veía como que podía haber unas apuestas importantes. Por eso es que nosotros cuando llegamos al gobierno decimos: Hombre, aquí hay que poner en la agenda pública y política el tema de la ciencia y la tecnología”, porque esto es muy importante: que todo ese conocimiento que se genera en Colombia, todo ese talento humano que hay en Colombia no puede quedar relegado a unos centros de investigación o a las universidades, sino que en la agenda política tiene que estar y eso es lo que nos lleva a darle toda la importancia a estas apuestas que tengan que potenciar políticamente en el sentido no de política electoral, sino de que la ciudadanía entienda la importancia para la agenda nacional de los temas ligados con el conocimiento y de que Colombia sí tiene cómo potenciarlo, pero que lamentablemente los



recursos siguen siendo escasos. La generación de grupos sigue siendo escasa. Los entornos siguen siendo escasos, pero ya había ejemplos significativos que estaban demostrando que el país sí puede ser un jugador de talla regional y mundial en algunos temas. Entonces ese fue como ese cambio de siglo a finales del gobierno Pastrana y principios del gobierno Uribe que nos lleva, con claridad, a posicionar la ciencia y la tecnología, lo que ello implica en términos de su capital humano, en términos del desarrollo de entornos, de grupos y de participación regional como importante para el desarrollo nacional. (Entrevista a María del Rosario Guerra)

En la década de 1995 a 2004 la Fundación Alejandro Ángel Escobar entregó 29 premios y 40 menciones así: 27 en Ciencias sociales, de los cuales 9 fueron premios y 18 menciones; 25 en Ciencias exactas, de los cuales 11 fueron premios y 14 menciones; 17 en Ciencias medio ambiente, 9 premios y 8 menciones.

Hay un salto grande porque en premios casi que se duplica el promedio de los cuatro años anteriores y en menciones se cuadruplica, y así continuará aumentando el número de galardonados, principalmente en el caso de las menciones.

La doctora Guerra, quien después fue senadora y ministra del gobierno de Álvaro Uribe, afirma que cuando asume como directora de Colciencias en 2003 encuentra una comunidad científica con fortalezas, y entre ellos, los que investigaban en ciencias de la salud, a los que calificó como los ‘más sólidos y más fuertes’.

Consideraba a las ciencias básicas como fundamentales, pero el grupo que encontró la doctora Guerra, si bien era muy importante, no era tan grande.

08:37 Para aquellos que valorábamos lo que significaba para la formación de conocimiento, para la educación, para el desarrollo del país, esos eran los grupos que iban a incidir en el futuro del país. De hecho, por los sectores estratégicos que ya estaban en boga, como era el sector de las comunicaciones, como era el sector de los hidrocarburos, por solo mencionar algunos. (Entrevista a María del Rosario Guerra)

Y en cuanto a las ciencias sociales, lo que encontró la doctora Guerra fue:

9:00 Y había otro grupo que yo sentía muy fuerte, pero muy disperso y de muy poca fortaleza, el de las ciencias sociales. El país, a mi juicio, en ese momento dispersaba recursos alrededor de muchos temas en las ciencias sociales, pero



no se encontraban ahí como unos pilares fundamentales, que sí lo veía uno en salud o sí lo veía uno en la ciencia básica. Entonces en el campo de las ciencias sociales yo he sentido que se movía más por la consultoría, entre comillas o por tener recursos. Esa parte me parece que había que meterle la mano. (Entrevista a María del Rosario Guerra)

La FAAE otorgó 6 premios en salud y 5 menciones, para enfermedades como el Alzheimer, la leishmaniasis, la lepra, la enfermedad de Chagas, entre otras.

14:52 En esa época el doctor Lopera no era tan visible como lo podía ser una Ángela Restrepo o el equipo de investigación de la Universidad de Antioquia, de la del Valle. Pero ya en ese momento yo sabía, por otra circunstancia, que había un gran investigador que estaba trabajando temas de neurociencia y concretamente estaba trabajando el tema del Alzheimer. (Entrevista a María del Rosario Guerra)

16:30 Hoy te puedo decir que es un orgullo para Colombia haberlo tenido y que ojalá ese grupo de él se preserve y son las apuestas que uno tiene que hacer. Si esa semilla creció tanto, el país no la puede abandonar, que es lo que yo digo con esas apuestas de largo plazo. (Entrevista a María del Rosario Guerra)

La microbióloga antioqueña Ángela Restrepo Moreno, que menciona Guerra también fue premio Alejandro Ángel Escobar en 1995 compartido con su colega William Rojas. Co-fundadora de la Corporación para Investigaciones Biológicas, (CIB), uno de los primeros centros de investigación del país, creado en los años setenta, se dedicó al estudio de la micología médica, los hongos que afectan al ser humano, principalmente uno que cuesta un poco pronunciar: el *Paracoccidioides brasiliensis*, que produce paracoccidioidomicosis, una enfermedad endémica de América Latina, cuyos pacientes suelen provenir de zonas de bosque húmedo tropical, principalmente hombres, agricultores de las zonas rurales del país. “En Colombia”, dijo la doctora Ángela en una entrevista en 2019, “por cada 75 hombres con la enfermedad hay solo una mujer”.

Por sus investigaciones sobre el ‘bichito’, como ella lo llamaba, llegó a ser en su momento la científica colombiana con más publicaciones en revistas científicas. Si bien comenzó estudiando el *Paracoccidioides brasiliensis*, encontró más especies, entre ellas una a la que sus alumnos bautizaron en su honor, a pesar de que se opuso tajantemente: *Paracoccidioides restrepiensis*.



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

Otra de sus pasiones fue enseñar y promover la investigación científica en jóvenes. En la Misión de Ciencia, Educación y Desarrollo, (1993-1994) fue la única mujer seleccionada. Trabajó al lado de Gabriel García Márquez (Q.E.P.D.), Rodolfo Llinás Riascos, Manuel Elkin Patarroyo Murillo (Q.E.P.D.), Eduardo Posada Flórez, Marco Palacios Roza, Eduardo Aldana Valdés (Q.E.P.D.), Rodrigo Gutiérrez Duque (Q.E.P.D.), Fernando Chaparro Osorio y el padre Carlos Eduardo Vasco Uribe (Q.E.P.D.). Con gran dedicación, como todo lo que ella hacía, y de la mano del padre Vasco y de la científica Elizabeth Castañeda, su trabajo final fue *En búsqueda del potencial de los universitarios colombianos para la investigación*. Aplicaron una encuesta psicométrica a 656 universitarios de 11 ciudades del país analizando 16 factores de personalidad. Lo que buscaban, según la propia doctora, era “encontrar a ese individuo que podía cruzar montañas solo, sin guía ni mapa”. Una persona cuyas cualidades incluyeran “ser cabeciduro, es decir, meter la cabeza por donde se le ocurriera, así todas las señales indicaran que por ahí no había camino; ser estudioso, tener buenas relaciones interpersonales, ser alguien que pudiera hablar con la gente, entusiasmarla y transmitirle el gusto por la ciencia”. Finalmente seleccionaron 74 de ellos para entrevistarlos. Con los resultados obtenidos inspiraron el Programa de Jóvenes Investigadores de Colciencias.

La doctora Angela siempre fue muy reservada. Les huía a los periodistas y a que le tomaran fotos. Su vida estuvo entre ese hongo, su laboratorio y su microscopio.

María del Rosario Guerra confiesa que de todos modos en esa década se vivió un rezago en el desarrollo de la ciencia en el país en todo sentido.

04:30 Uno siempre se remontaba a lo que era la misión de sabios y siempre decíamos: “Hombre, aquí sigue habiendo un rezago, no solo en términos de ese talento humano que se requiere para el desarrollo científico y tecnológico, sino también en la inversión y en las apuestas alrededor del tema”. (Entrevista a María del Rosario Guerra)



Bibliografía

Alzheimer's Disease Collaborative Group. The structure of the presenilin1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD Families. *Nature Genetics*. Vol 11. October 1995. Varios autores.

Colciencias cuarenta años. Entre la legitimidad, la normatividad y la práctica. Observatorio Colombiano de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Colombia y Universidad del Rosario. 2014.

Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., Salinas, M. *Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer*. *Acta médica colombiana*, Vol. 12. No. 2 (Marzo-abril, 1987)

Fog Corradine, Lisbeth. Ángela Restrepo Moreno y el hongo misterioso. Boletín cultural y bibliográfico. Vol. LIII No 96. 2019.

Fundación Alejandro Ángel Escobar 50 años. Editor: Clemente Forero Pineda. (2007)

Ospina Bozzi, Martha Luz. *Colciencias 30 años: Memorias de un compromiso*. 1998.

Quiroz, Y., Reiman, E., et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's in an APOE3-Christchurch homozygote: a case report. *Nature Medicine* 2019 November; 25 (11): 1680-1683.

Quiroz, Y., Sepúlveda-Falla, D., et al. Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine* Vol. 29 May 2023; 1243-1252.

Demencia. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Enfermedad de Alzheimer <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>

Los informantes <https://www.youtube.com/watch?v=HVgTuUH-SFE>

Francisco Lopera, el hombre que soñó con curar a su abuela
https://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia/!ut/p/z0/fYwxD4lwFIT_igsjeRWx6kgYTlyDgzHQxbyUJ1RrH5Rq_PmCDMbF5XL35e5AQQHK4dPUGAw7tEMuLTyvN3kyz1KxFzKVlP0HdLLKtovjScAO1P_C8GCuXacyUJp



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

doFeAomUf0D4qwkHg_5savlPkR505DkYb7CPxWTtT8dj64poGPA0uHp02vebYckseY3
Q12bghzwTtTZVv83ssMA!!/

Francisco Lopera, Nobel de la investigación contra el alzhéimer. Revista *Cambio*
<https://www.youtube.com/watch?v=W8EO8QcexSE>

¿Se puede prevenir el Alzheimer? <https://www.youtube.com/watch?v=LeG4GqQbt44>

El cerebro de Aliria, un legado que desafía al Alzhéimer
https://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia!/ut/p/z0/fYy9DslwEINfhaVjdSGUAGPFglQYGBBqB0GnNioHldefgHh8UlhgYbHsT7YBoQD09OCGAosnF3OJ5rRcrfU0z9ROMcyo3Oyz-UJvZoejgi3g_0J84EvXYQ5YiQ_2GaBopQ_k7rWlRNHwm85ysx8_6sRL4lppSNR77bmWs fWF2froInTcM6XjKqVGBq20hvaK5Quc0X49/

Neurociencias busca apoyo para vencer alzhéimer genético
https://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia!/ut/p/z0/fYyxDoJAEER_xYaS7lp4akksTlyFhTFwjVnhgqe4C9xh9O8FtdDGZjJvMjOglQXNdLMleStMVC-ZVof5YhmNkxg3qGKFidrG01m0muz2CGvQ_wv9gz03jU5A58Le3D2ktbSeqq4wFCC5XzrJ1bz9oCMWb3NLLsDXmm0hQ-srtoZ7FyCbrpUPufDYuZxCquUhUF909gQcIqf_/

Radio Ambulante
<https://open.spotify.com/episode/6uamjijQjkEfN0xCY9J3DQ?si=25kn0-qSTgOMcVlNyZ8WJQ&nd=1&dlsi=2454929bb7b6434f>

Francisco Lopera, investigador UdeA, recibió el Premio Potamkin de la Academia Americana de Neurología.
https://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia!/ut/p/z0/fYwxD4lwFIT_igsjeRWx6kgcTlyDgzHQxbyUik-gr5Rq_PmCDMbF5XL35e5AQQ7K4pMqDMQWmyEXSL7Wm20yz1JxEDKVIpPHdLlKdovTWcAe1P_C8ED3rlMZKM02mFeA3LEP2DxKg5HA_jfduDWITH3VmOZAm7CPxWVsqeWx9cWUGPA2cNy1x7DhgW5ONrx6tpl5zw854BFer4g35gaK9/

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/prevalencia-demencia-colombia.pdf>



Para fomentar la **investigación**,
la **ciencia** y la **solidaridad** en Colombia.

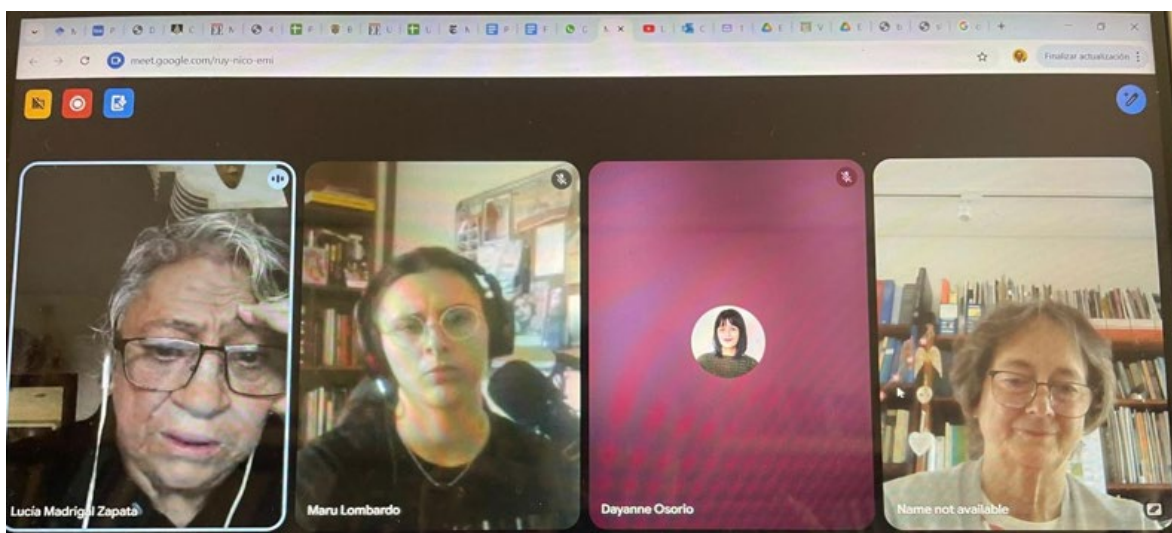
Entrevistas:

Kenneth Kosik, Profesor de neurociencias de la Universidad de California en Santa Bárbara, codirector de la Unidad de Investigación en Neurociencias, coinvestigador de Francisco Lopera.

Argiro Lopera, filósofo, hermano de Francisco Lopera.

José Lopera, médico, hermano de Francisco Lopera.

Lucía Madrigal Zapata, enfermera, coinvestigadora de Francisco Lopera.



María del Rosario Guerra, economista, exdirectora de Colciencias (2003-2006)



* Lisbeth Fog Corradine es periodista científica y docente de la Maestría en Periodismo Científico de la Pontificia Universidad Javeriana. Este documento es el quinto de una serie de siete que conmemoran cada una de las siete décadas de vida de la Fundación Alejandro Ángel Escobar, escritos como base para la producción de igual número de podcasts.

