

## EDITORIAL

# Longevidad y demencia

## *Longevity and dementia*

Francisco Javier Lopera Restrepo.

1. MD, PhD, Clinical and Behavioral Neurologist. Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA).  
Facultad de Medicina, Servicio de Neurología Clínica, Universidad de Antioquia.

La demencia es un trastorno que se caracteriza por pérdida de la memoria y otras funciones cognitivas en un grado tal que afecta la autonomía y la independencia, requiriendo de supervisión y cuidador. La mayoría de las demencias son primarias, es decir, de causa desconocida, progresivas e incurables. Sólo un pequeño porcentaje de las demencias son secundarias, de causa conocida, tratables y reversibles.

La demencia primaria más frecuente es la enfermedad de Alzheimer caracterizada por depósitos de Beta-amiloide y Tau, basuras proteicas que producen inflamación, neurodegeneración, pérdida de conexiones sinápticas, muerte neuronal, atrofia y pérdida de volumen cerebral cortical. La demencia por enfermedad de Alzheimer es un *continuum* que empieza con la forma preclínica o asintomática, que puede durar décadas; seguida de un estadio intermedio llamado deterioro cognitivo leve, que consiste en pérdida de la memoria con impacto en la vida cotidiana, pero sin alteración funcional, ni de la autonomía ni de la independencia; y que puede durar de 2 a 5 años. Finalmente, ocurre la demencia, que puede durar entre 5-15 años o más.

La demencia por enfermedad de Alzheimer se puede considerar como una especie de envejecimiento patológico dado que en el envejecimiento normal se pueden observar algunas placas seniles de amiloide en el cerebro y algunos ovillos neurofibrilares de taupatía pero en cantidades muy inferiores a lo que se ve en un cerebro con Alzheimer. Dado que en el Alzheimer se observan las mismas basuras proteicas que en el envejecimiento normal, algunos creen que el Alzheimer es una especie de envejecimiento acelerado o un estado de patología de la longevidad.

De acuerdo con los síntomas clínicos de la enfermedad, ésta se puede dividir en Alzheimer de inicio precoz cuando los síntomas empiezan antes de los 65

**Recibido:**  
28 de febrero de 2024

**Aceptado:**  
07 de marzo de 2024

**Correspondencia:**  
francisco.lopera@gna.org.co

**DOI: 0.56050/01205498.2322**

años; y de inicio tardío cuando los síntomas empiezan luego de los 65 años. Desde el punto de vista de la herencia, se puede dividir en Alzheimer esporádico cuando no hay historia de otros casos afectados en la familia; y en Alzheimer familiar cuando hay historia de otros miembros afectados. Las formas familiares pueden tener herencia mendeliana cuando se observa un modelo de herencia autosómico dominante afectando varias generaciones y al 50% de los descendientes de los afectados.

Se han reportado tres genes con múltiples mutaciones que causan Alzheimer autosómico dominante de inicio precoz: el gen de la *PPA* en el cromosoma 21, el gen de la *PS1* en el cromosoma 14 y el gen de *PS2* en el cromosoma 1. No se conocen genes de Alzheimer autosómico dominante de inicio tardío, pese a la existencia de familias con modelo de herencia mendeliana de inicio tardío. Por otro lado, además de los 3 genes de causalidad existen muchos genes de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer, pero que por sí solos no causan la enfermedad. El más común de los genes de susceptibilidad es la variante *APOEε4* que es el principal gen de susceptibilidad asociado con la forma tardía de la enfermedad de Alzheimer. En los individuos portadores de un alelo *APOEε4*, el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer se incrementa de tres a diez veces. Otros genes de susceptibilidad relevantes son la clusterina (*CLU*) también conocido como *ApoJ*, y los genes *PICALM*, *TOMM40*, *CR1* y *LRP1*.

Se han reportado además variantes genéticas protectoras de la enfermedad de Alzheimer. La variante *APOE2* es protectora, mientras que la variante *APOE3* es neutral y no genera riesgo ni protección (1,2). Otras variantes protectoras reportadas en los últimos años son la mutación A673T en el gen de la *PPA* (3) la mutación Christchurch (R136S) en *APOE3* (4), la mutación R251G en *APOE4* y la mutación V236E en *APOE3* (5) y la variante Reelin-Colbos (H3447R) (6). Últimamente se reportó una rara variante en Fibronectin1 (*FN1*) como variante protectora contra el Alzheimer por *APOE4* (7).

Estas variantes protectoras son muy importantes porque los sujetos con resistencia o resiliencia al Alzheimer nos están mostrando un camino para la prevención o la cura de la enfermedad. Son individuos que, teniendo un factor de causalidad para sufrir enfermedad de Alzheimer, no la sufren, o desarrollan los síntomas de la enfermedad tardíamente con respecto a la edad de inicio esperada. Este tipo de personas protegidas hay que buscarlas en las familias con la forma autosómica dominante de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz causada por mutaciones en genes de causalidad como lo son el gen de la proteína precursora de amiloide (*PPA*), Presenilina1 y Presenilina2. Un retraso de una o dos décadas en el inicio de los síntomas de la enfermedad con respecto al promedio de edad de inicio esperado es un fuerte indicador de protección. En estos sujetos se debe buscar la existencia de variantes genéticas protectoras coexistiendo con las variantes genéticas de causalidad de la enfermedad.

Por otro lado, la longevidad o envejecimiento exitoso, podría eventualmente estar relacionada con la existencia de variantes protectoras del Alzheimer y de enfermedades neurodegenerativas. Proponemos por esa razón identificar genes mayores de longevidad en familias con un modelo mendeliano de longevidad autosómica dominante. Es de suponer que un gen mayor de longevidad puede ser al mismo tiempo una variante protectora de enfermedad de Alzheimer y de enfermedades neurodegenerativas. Una vez identificados los genes protectores responsables de la resistencia o la resiliencia al Alzheimer se debe estudiar su mecanismo de acción protector con el fin de copiarlo a través de la implementación de terapias génicas para ser administradas a sujetos con alto riesgo o a través del desarrollo de moléculas que imiten el mecanismo de acción de las variantes protectoras.

El plan 5/50 postula que, retrasando 5 años el inicio de los síntomas de la demencia, podríamos reducir la prevalencia y costo de la enfermedad en un 50% (8). Para ello, se están impulsando políticas de salud pública para que controlen los 12 principales factores de riesgo de demencia modificables, que

son: el bajo nivel educativo, la hipertensión arterial, la hipoacusia, el tabaquismo, la obesidad, la depresión, la inactividad física, la diabetes, el aislamiento social, el consumo excesivo de alcohol, el trauma encéfalo-craneano, y la contaminación del aire (9). Controlando estos 12 factores de riesgo podríamos prevenir el 40 % de las demencias ya que el 60 % restante se consideran demencias no prevenibles porque son producidas por factores genéticos o desconocidos, aparentemente no modificables. Sin embargo, lo que se quiere proponer en este artículo es que es posible prevenir también ese 60 % de demencias aparentemente no modificables causadas probablemente por factores genéticos. Si retrasamos en más de 2 décadas el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer esporádico que normalmente se inicia luego de los 65 años, podríamos reducir su prevalencia y costo casi en un 100 % lo que equivaldría en términos prácticos a la cura de la enfermedad.

Para lograr esto tenemos que imitar a la naturaleza. Esa es la conclusión a la que hemos llegado con el estudio de dos casos de resistencia y resiliencia al Alzheimer autosómico dominante recientemente publicados (4,6). La enfermedad y la cura del Alzheimer habitan en la naturaleza; es decir, en ella podemos leer el problema y la solución. La naturaleza hizo un experimento excepcional con estos dos sujetos: los dotó a ambos de un gen de causalidad del Alzheimer y al mismo tiempo de otra variante genética que los protegió de los síntomas de la enfermedad por más de dos décadas. Por lo tanto, una posible solución es COPIAR la naturaleza desarrollando terapias génicas o farmacológicas que imiten el mecanismo de acción de las variantes genéticas protectoras en sujetos en riesgo de sufrir la enfermedad.

Pero lo más apasionante es que si la naturaleza nos revela que en ella habita la enfermedad y la cura para el Alzheimer, no vemos razón lógica para no creer que en ella habitan también la enfermedad y la cura para el resto de las enfermedades neurodegenerativas. Esta concepción abre una inmensa puerta para la prevención y tratamiento de enfermedades incurables.

En conclusión, el estudio de la resistencia al Alzheimer y del envejecimiento exitoso son dos caminos para buscar la prevención y la cura de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

## Referencias

1. Vélez JI, Lopera F, Sepulveda-Falla D, Patel HR, Johar AS, Chuah A, et al. APOE\*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2016;21:916-24.
2. Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, Huentelman MJ, Beach TG, Caselli RJ, et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun*. 2020 Feb 3;11(1):667.
3. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012 Aug 2;488(7409):96-9.
4. Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med*. 2019;25:1680-1683.
5. Le Guen Y, Belloy ME, Grenier-Boley B, de Rojas I, Castillo-Morales A, Jansen I, et al. Association of Rare APOE Missense Variants V236E and R251G With Risk of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022;79:652-663.
6. Lopera F, Marino C, Chandrasah AS, O'Hare M, Villalba-Moreno ND, Aguillon D, et al. Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nat Med*. 2023;29:1243-1252.
7. Bhattarai P, Gunasekaran TI, Reyes-Dumeyer D, Jülich D, Tayran H, Yilmaz E, et al. Rare genetic variation in Fibronectin 1 (FN1) protects against APOEε4 in Alzheimer's disease. *bioRxiv [Preprint]*. 2024:2024.01.02.573895.
8. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998;88:1337-42.
9. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413-446.