

# PERSPECTIVA CIENTÍFICA



EDICIÓN 2

## TRAYECTORIA

DR. RICARDO F. ALLEGRI  
Argentina

## WORK HISTORY

El Dr. Ricardo F. Allegri se recibió de médico en la facultad de medicina de la Universidad de Buenos Aires en 1983. Completó su residencia de Neurología en Buenos Aires y continuó sus estudios como residente extranjero en la Universidad de Saint Etienne, Francia en 1989. En 1992 fue como investigador invitado al Servicio de Neurología de la Conducta de la Universidad de California, Los Angeles (EEUU) donde trabajó con el Prof. Frank Benson. En 1993 regresó a Argentina y fue nombrado Jefe del Servicio de Neuropsicología en el instituto CEMIC de Buenos Aires e Investigador del Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET). Fue Presidente del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la ciudad de Buenos Aires (2008-2014). En el año 2011 ganó el concurso de la jefatura de Departamento de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología y la Dirección del centro de Memoria y Envejecimiento del Instituto de Investigaciones Neurológicas FLENI en Buenos Aires y en el 2014 asumió el cargo de Profesor de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.



Dr. Ricardo F. Allegri received his medical degree from the University of Buenos Aires at the School of Medicine in 1983. He completed his residency in Neurology in Buenos Aires and continued his studies as a foreign resident at the University of Saint Etienne France, in 1989. In 1992, he was a guest researcher at the Behavioral Neurology Service of the University of California, Los Angeles (USA) where he worked with Prof. Frank Benson. In 1993, he returned to Argentina and was appointed Head of the Neuropsychology Service at the CEMIC Institute in Buenos Aires and Researcher at the Council for Scientific and Technological Research (CONICET). He was President on the Council for Health Research of the Government of the City of Buenos Aires (2008-2014). In 2011, he won the competition for the position of the Departments Chief of Cognitive Neurology, Neuropsychiatry and Neuropsychology and the Direction of the Center for Memory and Aging at the Institute of Neurological Research FLENI in Buenos Aires and in 2014, he took up the position of Professor of Neurology at the School of Medicine, University of Buenos Aires.

## PERSPECTIVA CIENTÍFICA

La presente publicación tiene como principal objetivo difundir la ejemplar trayectoria de reconocidos especialistas, cuya labor de investigación es un referente para la comunidad médica en materia de neurociencias.

Esta publicación no tiene fines comerciales.  
Edición No. 2 / Año 2020.

## SCIENTIFIC PERSPECTIVE

The purpose of this publication is to divulge the outstanding career of prestigious specialists, whose research work is a reference for the medical community in the area of neuroscience.

This publication has no commercial purpose.  
Edition No. 2 / 2020 year.

## PERSPECTIVA CIENTÍFICA



Instituto FLENI (Buenos Aires)



## PREMIOS

- Mención de Honor por la Gestión de Calidad, Ministerio de Salud, Buenos Aires, 2004.
- Premio Academia Nacional de Medicina, 2006.
- Premio Florencio Fiorini sobre "Avances en Geriátrica", 1996.
- 17 Premios de la Sociedad Neurológica Argentina, 1999-2018.
- 9 Premios de la Asociación Argentina de Psiquiatría, 1994-2010.
- Reconocimiento a la Excelencia en Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, 2014.
- Reconocimiento del Ministerio de Salud al Programa Neurociencias, Buenos Aires, 2019.

El Dr. Allegri es autor de más de 200 publicaciones científicas, editor de 18 libros y autor de una cincuenta de capítulos en libros internacionales.

## AWARDS

- Honorable mention for quality management, Ministry of Health, Buenos Aires, 2004.
- National Academy of Medicine Award, 2006.
- Florencio Fiorini Award on "Advances in Geriatrics", 1996.
- 17 awards from Argentine neurological society, 1999-2018.
- 9 Awards from the Argentine Association of Psychiatric, 1994-2010.
- Recognition of excellence in research, School of Medicine, University of Buenos Aires, 2014.
- Recognition of the Ministry of Health to the neuroscience program, Buenos Aires, 2019.

Dr. Allegri is the author of more than 200 scientific publications, editor of 18 books and author of about fifty chapters in international books.

## PERSPECTIVA CIENTÍFICA



### Perspectivas del Experto

**¿Cuál es su labor en el Centro de Memoria y Envejecimiento del Instituto de Investigaciones Neurológicas de la Fundación FLENI?**

El Instituto FLENI de Buenos Aires ([www.fleni.org.ar](http://www.fleni.org.ar)), es una ONG que tiene 60 años de experiencia en el estudio y tratamiento de pacientes con enfermedades neurológicas en dos sedes, una en Buenos Aires (Instituto de Investigaciones Neurológicas) y otra en Escobar a 50km de Buenos Aires (el centro de Neurorehabilitación y el Centro de Imágenes moleculares-CIM). El Departamento de Neurología cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología es un centro de referencia nacional e internacional en el estudio, diagnóstico y tratamiento de las patologías cognitivas. El Departamento tiene 8 neurólogos especializados en neurología cognitiva, 5 neuropsiquiatras, 8 neuropsicólogos y 4 fonoaudiólogos. Actualmente, realiza un promedio de 1000 consultas, 300 evaluaciones neuropsicológicas y 200 nuevas consultas por mes. La mayoría de los estudios (consultas clínicas, evaluaciones cognitivas, laboratorio, RNM cerebral 3T, y estudios de LCR) se realizan en Buenos Aires. En Escobar en el CIM se realiza el PET cerebral con FDG, marcación amiloidea, tau y fluorodopa y se encuentra el ciclotrón donde se trabaja en la síntesis de nuevas moléculas.



FLENI ESCOBAR

**¿Cuáles han sido los retos a los que se ha enfrentado en materia de investigación y manejo de pacientes con Alzheimer?**

A partir de hacerme cargo del Servicio y con el aval de las autoridades de FLENI (Dr. Gustavo Sevlever), comenzamos a participar en investigaciones multicéntricas internacionales como el ADNI (del inglés Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative). En este proyecto se realiza el estudio con biomarcadores y seguimiento de pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.



### Perspectives of the Expert

**What is your job at the Center for Memory and Aging in the Institute of neurological research in the FLENI foundation?**

The FLENI Institute in Buenos Aires ([www.fleni.org.ar](http://www.fleni.org.ar)), an ONG that has 60 years of experience in the study and treatment of patients with neurological diseases in two locations, one in Buenos Aires (the Institute of Neurological Research) and the other in Escobar, 50 km from Buenos Aires (the Neurorehabilitation Center and the Center of Molecular Imaging-CIM). The Cognitive Neurology, Neuropsychiatry and Neuropsychology Department is a national and international reference center in the study, diagnosis and treatment of cognitive pathologies. The Department has 8 neurologists

specialized in cognitive neurology, 5 neuropsychiatrists, 8 neuropsychologists and 4 speech therapists. Currently carries out an average of 1000 consultations, 300 neuropsychological evaluations and 200 new medical consultations per month. Most of the studies (clinical consultations, cognitive assessments, laboratory, 3T brain MRI, and CSF studies) are performed in Buenos Aires. At the CIM, in Escobar, performs brain PET with FDG, amyloid markers, tau and fluorodopa, and the cyclotron is located where the synthesis of new molecules is worked on.

**What challenges have you faced in terms of research and management of patients with Alzheimer's disease?**

Since I took over the Service and with the support of FLENI's authorities (MD. Gustavo Sevlever), we have begun to participate in international multi-center research, such as the ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). We are conducting a project with biomarkers and tracing of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

## PERSPECTIVA CIENTÍFICA

Este proyecto nace del NIH (del inglés National Institute of Health), en los centros de Alzheimer de EEUU, con el objetivo de estandarizar los protocolos y analizar la fisiopatología a través del estudio de los biomarcadores en estos pacientes. A nuestro grupo, ADNI, le permitió organizar una metodología del más alto nivel comparable y analizable con lo que se estaba realizando en los centros norteamericanos. Por otra parte este estudio tiene el gran desafío de usar grandes bases abiertas a la comunidad científica internacional.

A partir de esta experiencia, en el año 2014 ingresamos al proyecto DIAN (del inglés Dominantly Inherited Alzheimer Network) que se ocupa del estudio y tratamiento de pacientes con formas familiares hereditaria de enfermedad de Alzheimer. Estos programas colaborativos internacionales han sido sumamente importantes para nuestro grupo tanto desde lo académico, como de las posibilidades de subsidios económicos para trabajar en estas enfermedades.

Nuestro servicio mantiene un equilibrio entre la parte asistencial, docente y de investigación. En esta última partimos desde la investigación clínica y hoy estamos inmersos en la investigación traslacional.

**¿Cuáles han sido los resultados respecto al estudio de eventos clínicos y fisiopatológicos (cronopatología) en portadores de la enfermedad de Alzheimer familiar?**

La población de pacientes con Alzheimer hereditario autosómico dominante es sumamente rara (1 a 2% de los Alzheimer) pero muy interesante porque a través del estudio genético uno puede saber en los sujetos asintomáticos quien va a desarrollar la enfermedad. Por otra parte en la misma familia sabemos la edad de comienzo y con los biomarcadores podemos estudiar la patología amiloidea, de tau y la neurodegeneración. El estudio DIAN permitió entender a partir de la publicación del Dr Bateman que la enfermedad de Alzheimer comienza muchos años antes de que se expresa clínicamente. Así el depósito amiloideo se da 25 años y la degeneración neurofibrilar 15 años antes de los síntomas clínicos. Nuestro grupo lleva descriptas 5 familias en Argentina (Riudavetz y cols., 2013; Itzcovich y cols., 2020), portadoras de mutaciones en presenilina 1 y en presenilina 2.

This project was born from the NIH (National Institute of Health) in the Alzheimer's centers of the USA with the objective of Standardize protocols and analyzing the physiopathology through the study of biomarkers in these patients. ADNI allowed our group to organize a methodology of the highest level, comparable and analyzable with what was being done in the North American centers. Also, this study has the great challenge of using large bases open to the international scientific community.

From this experience in 2014, we joined the DIAN project (Dominantly Inherited Alzheimer Network) which deals with the study and treatment of patients with hereditary family forms of Alzheimer's disease.

These international collaborative programs have been extremely important for our group both from an academic point of view and in terms of the possibilities of economic subsidies to work on these diseases.

Our service maintains a balance between care, teaching and research. With the last service, we start from clinical research, and today we are immersed in transnational research.

**What have been the results regarding the study of clinical and physio pathological events (Chrono pathology) in carriers of familial Alzheimer's disease?**

The population of patients with autosomal dominant hereditary Alzheimer's is extremely rare (1 to 2% of Alzheimer's), but it is very interesting because with the genetic study we can identify in asymptomatic patients who will develop the disease. Differently, in the same family, we know the age of onset and with the biomarkers we can study the amyloid pathology, tau and neurodegeneration. The DIAN study leave us to understand from Dr Bateman's publication that Alzheimer's disease begins many years before it is expressed clinically. Thus, amyloid deposition occurs 25 years and neurofibrillary degeneration 15 years before clinical symptoms. Our group has described 5 families in Argentina (Riudavetz et al., 2013; Itzcovich et al., 2020), carriers of mutations in preseniline 1 and preseniline 2.

## PERSPECTIVA CIENTÍFICA

En el último año se detectó una familia muy numerosa en el norte de nuestro país que determinó la creación de un centro satélite de FLENI en esa región. Actualmente se está lanzando el proyecto de tratamiento en las formas presintomáticas DIAN-TU (del Inglés TRIAL UNIT).

**De acuerdo a sus líneas de investigación, ¿cuáles son sus hallazgos respecto al Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer?**

En el año 2013 publicamos los primeros resultados del estudio de los biomarcadores de LCR en esta población y la posibilidad de discriminar entre pacientes con patología Alzheimer y no Alzheimer y los datos normativos y valores de corte para nuestra región (Surace y cols., 2013). Al año siguiente describimos las características basales de nuestra población de ADNI Argentina que incluía una cohorte de 15 controles normales, 30 pacientes con deterioros cognitivo leve y 15 pacientes con demencia de tipo Alzheimer (Russo et al., 2014). Otra de las publicaciones mostro la correlación entre la patología amiloidea y el nivel mayor o menor de reserva cognitiva (Harris y cols., 2015).

En ese mismo año nos preguntamos acerca de la utilidad clínica de usar marcación amiloidea con PET cerebral en 144 pacientes. Allí concluimos que el estudio tenía alta utilidad en los casos clínicos atípicos (deterioro cognitivo leve, afasia progresiva primaria y demencia frontotemporal) y en los sujetos con demencia de comienzo temprano menor de 60 años (Chrem y col., 2015). Otro de los trabajos fue dirigido a buscar marcadores neuropsicológicos de detección temprana y se describió un índice de discriminación en la memoria de reconocimiento lo cual sumado a las pruebas tradicionales de memoria como el Rey verbal son sumamente útiles para predecir la conversión de deterioro cognitivo leve a demencia de tipo Alzheimer (Russo y col., 2016, 2017). También se estudió la adaptación de instrumentos como la escala cognitiva de cada día (EDCS del inglés Everyday cognition scale) la cual fue más sensible que el tradicional Cuestionario de Evaluación Funcional (FAQ del inglés Functional Assessment Questionnaire), en pacientes con deterioro cognitivo leve.

In the last year, a very large family was detected in the north of our country that determined the creation of a FLENI satellite center in that region. Nowadays, the project of treatment in pre-symptomatic forms DIAN-TU (Trial Unit) is being launched.

**According to your lines of research, what are your conclusions regarding Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease?**

In 2013, we published the first results of the study of CSF biomarkers in the inhabitants and the possibility of discriminating between patients with Alzheimer's and non-Alzheimer's pathology and the normative data with the cut-off values for our region (Surace et al., 2013). The followed year, we described the baseline characteristics of our ADNI Argentina inhabitants which included a cohort of 15 normal controls, 30 patients with mild cognitive impairment and 15 patients with Alzheimer type dementia (Russo et al., 2014). Another publication showed the correlation between amyloid pathology and higher or lower level of cognitive reserve (Harris et al., 2015).

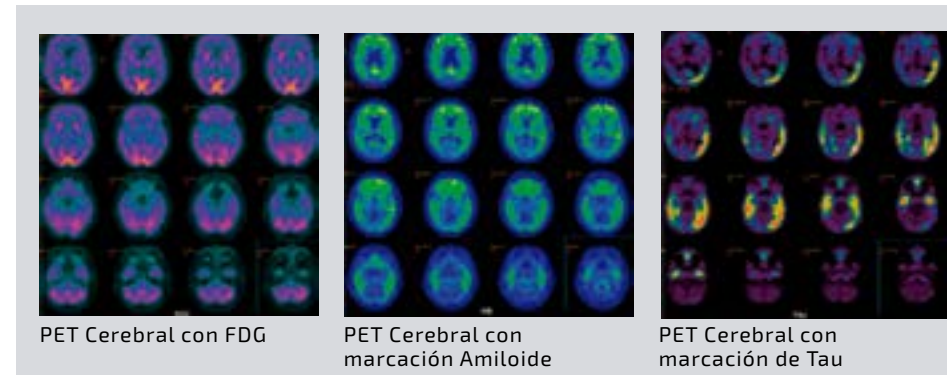
In the same year, we asked about the clinical utility of using amyloid marking with brain PET in 144 patients. We concluded that the study was highly useful in atypical clinical cases (mild cognitive impairment, primary progressive aphasia, and frontotemporal dementia) and in patients with early-onset dementia under 60 years old (Chrem et al, 2015). Another work was aimed at looking for neuropsychological markers of early detection and described a recognition memory discrimination index which, in addition to traditional memory tests such as verbal King, are extremely useful in predicting the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia (Russo et al., 2016, 2017). We also studied the adaptation of instruments such as the Everyday Cognition Scale (EDCS), which was more sensitive than the traditional Functional Assessment Questionnaire (FAQ), in patients with mild cognitive impairment.



Mujer de 70 años  
Deterioro Cognitivo Leve  
Amnésico  
MMSE 24/30  
BNT 19/30

## PERSPECTIVA CIENTÍFICA

En los últimos años aparece una clasificación biológica de la enfermedad de Alzheimer a través de los biomarcadores llamada ATN (amiloide, tau, neurodegeneración). Aplicando esta escala a nuestros pacientes demostramos que la misma predice mucho más claramente la evolución de los pacientes (Allegri y cols., 2019, 2020)



Paciente con deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer.

**¿Cuáles serían sus recomendaciones para prevenir el deterioro cognitivo en un paciente con Alzheimer?**

La pregunta es sumamente interesante porque es uno de los mayores desafíos actuales. La prevención del deterioro cognitivo es uno de los pilares fundamentales del manejo poblacional en una enfermedad que se va a convertir en una epidemia. Existe un trabajo originalmente finlandés de la Dra. Miia Kivipelto, llamado FINGER, (del inglés Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability), que demostró que la utilización de un abordaje preventivo multifactorial con control de los factores de riesgo vascular, dieta, ejercicio físico y ejercicios cognitivos permite actuar preventivamente retrasando el deterioro cognitivo en sujetos entre 60 y 70 años. Nuestro grupo está muy entusiasmado con esta propuesta y se está desarrollando un consorcio latinoamericano avalado por Alzheimer Association de EEUU, en el cual van a participar 14 países latinoamericanos entre los cuales están México, Argentina, Brasil, Uruguay, Chile, Ecuador, Perú, Bolivia, Puerto Rico, Costa Rica, República Dominicana, Cuba, Colombia y Paraguay. Este último ha sido un paso muy importante y es el primer proyecto multicéntrico en Latinoamérica de esta envergadura que implica el inicio de una red colaborativa latinoamericana que esperamos nos potencie para la mayor representatividad de la región en el mundo científico.

In recent years, a biological classification of Alzheimer's disease has appeared through biomarkers called ATN (amyloid, tau, neurodegeneration). Applying this scale to our patients we show that it predicts much more clearly the evolution of the patients (Allegri et al., 2019, 2020).

**What would be your recommendations to prevent cognitive deterioration in an Alzheimer's patient?**

The question is extremely interesting because it is one of the greatest challenges at the present. The prevention of cognitive deterioration is one of the fundamental pillars of inhabitant's management in a disease that is going to become an epidemic. There is an originally Finnish work FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) by Miia Kivipelto, MD, PhD, that showed that the use of a multifactorial preventive approach with control of vascular risk factors, diet, physical exercise and cognitive exercises allows preventive action by delaying cognitive deterioration in subjects between 60 and 70 years of age. Our group is very enthusiastic about this proposal and it is developing a Latin American consortium endorsed by the Alzheimer's Association of the United States, in which 14 Latin American countries will participate, including México, Argentina, Brasil, Uruguay, Chile, Ecuador, Perú, Bolivia, Puerto Rico, Costa Rica, República Dominicana, Cuba, Colombia and Paraguay. This has been a very important step and it is the first multi-centre project in Latin America of this magnitude that implies the beginning of a Latin American collaborative network that we hope will empower us for the greater representation of the region in the scientific world.

## PERSPECTIVA CIENTÍFICA

## MENSAJE PARA LA COMUNIDAD MÉDICA

## MESSAGE TO THE MEDICAL COMMUNITY

Para terminar, me gustaría transmitir algunos mensajes fundamentales: la investigación de alto nivel en Latinoamérica es posible, la colaboración con países desarrollados nos permite trabajar con sus mismos estándares y la planificación de redes regionales es un condimento fundamental para incluir nuestra diversidad en el mundo científico.

To sum up, I would like to convey some fundamental messages: high-level research in Latin America is possible, collaboration with developed countries allows us to work with their same standards, and the planification of regional networks is a fundamental condiment for including our diversity in the scientific world.

## Referencias:

1. Allegri RF y cols. Prognostic value of ATN Alzheimer biomarkers: 60 month follow-up results from the Argentine-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer & Dementia* in press 2020.
2. Allegri RF y cols. Biomarkers of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Experience in a memory clinic from Latin America. *Neurologia*. 2018 Apr 7. doi: 10.1016/j.nrl.2017.12.011.
3. Allegri RF y cols. A biological classification for Alzheimer's disease - Amyloid, Tau and Neurodegeneration (A/T/N): results from the Argentine-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Int Psychogeriatr*. 2019 Dec;31(12):1837-1838.
4. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(9):795-804.
5. Chrem P y cols. Concordance between 11C-PIB-PET and clinical diagnosis in a memory clinic. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015 Sep;30(6):599-606.
6. Chrem Mendez P y cols. Biomarkers for Alzheimer's disease. Where we stand and where we are headed. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(Spec 6/1):546-551.
7. Harris P y cols. Cognitive reserve and Aβ1-42 in mild cognitive impairment (Argentina - Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015 11 2599-2604
8. Itzcovich y cols. A novel mutation in PSEN1 (p.T119I) in an Argentine family with early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020 Jan;85:155.e9-155.e12.
9. Méndez y cols. Argentina-Alzheimer's disease neuroimaging initiative (Arg-ADNI): neuropsychological evolution profile after one-year follow up. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76(4):231-240.
10. Riudavets y cols. Familial dementia with frontotemporal features associated with M146V presenilin-1 mutation. *Brain Pathol*. 2013 Sep;23(5):595-600.
11. Russo y cols. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Adding Recognition Discriminability Index to the Delayed Recall Is Useful to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Front Aging Neurosci*. 2017 Mar 10;9:46.
12. Russo y cols. Usefulness of Discriminability and Response Bias Indices for the Evaluation of Recognition Memory in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;43(1-2):1-14.
13. Russo y cols. Utility of the Spanish version of the Everyday Cognition scale in the diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia in an older cohort from the Argentina-ADNI. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jan 29. doi: 10.1007/s40520-018-0899-8.
14. Russo y cols. Predicting episodic memory performance using different biomarkers: results from Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Sep 13;12:2199-2206
15. Russo y cols. Creation of the Argentina- Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's & Dementia* 2014; 10: S84-S87.
16. Surace y cols. Latin American Experience with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Biomarkers*. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013; 61(7): 1229-31.



PERSPECTIVA CIENTÍFICA

Edición 2