

REVISIÓN

¿Existe la enfermedad de Alzheimer en todos los primates? Afección de Alzheimer en primates no humanos y sus implicaciones fisiopatológicas (I)

A. Toledano^{a,*}, M.I. Álvarez^a, A.B. López-Rodríguez^a, A. Toledano-Díaz^b
y C.I. Fernández-Verdecia^c

^a Instituto Cajal, CSIC, Madrid, España

^b Departamento de Reproducción Animal, INIA, Madrid, España

^c Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), Cubanacán, La Habana, Cuba

Recibido el 17 de mayo de 2011; aceptado el 19 de mayo de 2011

Accesible en línea el 24 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;
Primates no humanos;
Envejecimiento;
Senilidad;
Amiloide;
Proteína tau;
Alteraciones cognoscitivo-comportamentales

Resumen

Introducción: En muchas publicaciones se considera que la enfermedad de Alzheimer (EA) es privativa de la especie humana, y que ninguna otra especie animal padece dicha enfermedad. Sin embargo, diversos estudios han mostrado que existen en algunas especies algunas de las características definitorias de la enfermedad en el hombre, tanto en el aspecto neuropatológico como en el cognoscitivo-comportamental.

Desarrollo: En este trabajo se recogen los resultados mostrados en la bibliografía (PubMed) sobre alteraciones cerebrales en la senilidad en primates no humanos de diferente grado de evolución. Las alteraciones neuropatológicas relacionadas con la acumulación de amiloide o de proteína tau altamente fosforilada son muy raras fuera del orden primate, pero en todos los subórdenes, las familias, géneros y especies de primates que se han estudiado han mostrado que algunos individuos seniles presentan acumulaciones amiloideas en el cerebro. Incluso en algunas especies, la presencia de acumulaciones amiloideas en la senilidad es constante. Las alteraciones neuropatológicas relacionadas con la acumulación de proteína tau, siempre de muy escasa relevancia, se han detectado solo en algunas especies de primates no humanos, tanto poco evolucionados como muy evolucionados. En diferentes especies de primates no humanos, algunos tipos de alteraciones cognoscitivo-comportamentales están presentes en algunos individuos seniles con una mayor intensidad tanto frente a los individuos adultos normales como a otros individuos seniles de la especie. Se analiza además la importancia de la determinación de la longevidad de las especies en los diferentes hábitat (hábitat naturales, nuevos hábitat, semilibertad, cautiverio) para acreditar la condición de «senil» de los individuos en estudio.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atoledano@cajal.csic.es (A. Toledano).

Conclusiones: Existen características morfohistoquímicas y cognoscitivo-comportamentales involutivas generales en los primates no humanos seniles similares a las observadas en el hombre anciano y otras características que pudieran ser indicio de un envejecimiento patológico «tipo Alzheimer».

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Alzheimer's disease;
Non-human primates;
Ageing;
Senility;
Amyloid;
Tau protein;
Cognitive functions
behaviour

Does Alzheimer's disease exist in all primates? Alzheimer pathology in non-human primates and its pathophysiological implications (I)

Abstract

Introduction: Many publications consider that Alzheimer's disease (AD) is exclusive to the human species, and that no other animal species suffers from the disease. However, various studies have shown that some species can present with some of the defining characteristics of the human disease, including both neuropathological changes and cognitive-behavioural symptoms.

Development: In this work, the results published (PubMed) on senile brain changes in non-human primates of different degrees of evolution, are reviewed. The neuropathological changes associated with the accumulation of amyloid or highly phosphorylated tau protein are rare outside the primate order, but in all the sub-orders, families, genera and species of non-human primates that have been studied, some senile individuals have shown amyloid accumulation in the brain. In fact, in some species the presence of these deposits in senility is constant. Changes related to the accumulation of tau protein are always of very little significance, and have been detected only in some non-human primate species, both little evolved and highly evolved. In different species of non-human primates, some types of cognitive-behavioural changes are more common in some senile individuals when compared with both normal adult individuals and other senile individuals of the species. The importance of determining the longevity of the species in different habitats (natural habitats, new habitats, semi-captivity, captivity) is stressed in these studies.

Conclusions: Morphological, histochemical and cognitive-behavioural features similar to those observed in elderly humans are present in senile non-human primates. Moreover, other characteristics seen in non-human primates could be indicative of a pathological «Alzheimer type» ageing.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción: ¿debe considerarse la enfermedad de Alzheimer privativa de la especie humana?

Es sumamente frecuente que en libros y monografías dedicadas a la enfermedad de Alzheimer (EA) se afirme, sin más justificación, que este síndrome neurodegenerativo es específico o privativo de la especie humana¹. El escaso número de trabajos publicados sobre una posible «EA» en otras especies animales, incluidos los primates no humanos evolutivamente más próximos, parece confirmar esta suposición. Sin embargo, existen suficientes datos, aunque sean de difícil interpretación, como para que sea necesario un análisis profundo del tema, síntomas y signos de animales posiblemente afectados, antes de llegar a una conclusión tajante. Quizás un buen punto de partida sea la propia definición de lo que es la EA. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su décima edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)², define la EA como «una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida, que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos» en cuya situación clínica destaca,

predominantemente, la existencia de un cuadro demencial con determinadas características («comienzo insidioso y deterioro lento» y «ausencia de datos clínicos sugerentes de enfermedad cerebral o sistémica»). En realidad, esta definición, a falta de mayores conocimientos sobre las posibles etiologías de la EA, pone especial énfasis en la «dualidad» de cambios patológicos que concurren en ella y que ya fueron puestos de manifiesto por Alois Alzheimer hace ya más de cien años al describir lo que llamó «una mera enfermedad de la corteza cerebral»: un conjunto de síntomas clínicos neuropsicológicos indicativos de demencia (base del diagnóstico clínico *in vivo*, que precisa otros estudios para excluir otras causas de demencia) y un conjunto de signos neuropatológicos que son manifestaciones de las alteraciones morfofuncionales celulares y moleculares cerebrales (base del diagnóstico anatomopatológico *post mortem*). Esta ficticia dualidad surge tanto de los diferentes campos en donde se vive o se trata la enfermedad (la medicina clínica, la asistencia sociosanitaria, la investigación) como de nuestra incapacidad de correlacionar adecuadamente los cambios involutivos de los circuitos neuronales que progresivamente ocurren en el individuo que padece EA y sus implicaciones.

Concluir si un determinado mamífero puede padecer EA podría ser sencillamente el resultado de analizar si se da la concurrencia de estos dos tipos de alteraciones: mentales/comportamentales y neurodegenerativas. En cuanto al primer tipo de alteraciones, si volvemos a la CIE-10 para documentar la definición de demencia, encontramos que es un «síndrome debido a una enfermedad del cerebro... en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores, entre ellas la memoria, el pensamiento, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio» y donde también se producen importantes alteraciones de la conducta (apatía, agresividad; etc.)³. Lógicamente, aplicada de manera estricta esta definición, solo la especie humana puede presentar el síndrome; ni siquiera otros primates evolutivamente cercanos pueden aspirar a presentar una parte significativa de estos déficits porque carecen de la gran mayoría de las funciones superiores humanas. Sin embargo, algunos déficits concretos pueden estar presentes en distintos individuos de otras especies durante su involución senil, como la disminución de la capacidad de aprendizaje, al tiempo que aparecen trastornos conductuales, como la apatía. Quizás el punto clave a considerar sería el significado de «déficit de múltiples funciones corticales superiores». Sin entrar en mayores discusiones sobre un tema (las funciones mentales) que no es el objetivo del trabajo, si consideramos de manera relativa que en cada especie en concreto existen unas «funciones corticales superiores» específicas, cada especie pudiera desarrollar y padecer su particular «EA» si se diera una conjunción de «múltiple déficit» de esas funciones y alteraciones morfofuncionales neurodegenerativas corticales.

La denominación y/o significado de las funciones superiores en cada especie puede ser muy diversa y controvertida para diferentes campos de la ciencia en general y de la biomedicina en particular. De hecho, hay diferencias entre comportamiento, cognición y conciencia, aunque son muy sutiles y un tanto abstractas. El comportamiento puede definirse como el modo en que los seres vivos resuelven los problemas a los que deben enfrentarse a lo largo de sus vidas⁴. Lo consiguen mediante la construcción de pautas de respuesta que van desde los actos reflejos más sencillos hasta estrategias muy complejas. La cognición puede considerarse como la mezcla de las percepciones sensibles y su procesamiento determinado por unas estructuras cerebrales intrínsecas al sujeto⁵ y la conciencia como la estructura de la personalidad en que los fenómenos psíquicos son plenamente percibidos y comprendidos por la persona⁶. Comportamiento y cognición, en este amplio sentido, caben ser atribuidos a todos los animales, cada uno con su específica complejidad. Sin embargo, sería muy discutible considerar la existencia de una conciencia animal aunque solo fuera en los primates no humanos más evolucionados^{7,8}.

Además de estas diferencias conceptuales entre diversas funciones superiores, existen diferencias entre funciones similares o equivalentes en especies del mismo o de distinto género, así como existen otras diferencias entre las funciones que sustentan algunas determinadas áreas corticales en distintas especies. En la mayoría de los estudios «cognoscitivos» que se llevan a cabo sobre animales experimentales de EA se determinan posibles déficits en aprendizaje, memoria y atención utilizando una amplia variedad de sistemas en donde los animales se enfrentan

a un dilema a resolver o una tarea a realizar^{1,9}. En estos estudios, en muchas ocasiones, se obtienen resultados contradictorios e inesperados desde el punto de vista de la «función superior» con la que consideramos que deberían estar relacionados. Por ejemplo, la lesión de los «núcleos» colinérgicos basalocorticales que inervan la corteza cerebral no siempre produce alteraciones similares de las funciones corticales en diferentes especies: las alteraciones en pruebas de aprendizaje y de atención son diferentes en monos y ratas tras la lesión del núcleo basal. Esto complica tanto la definición y delimitación de las funciones superiores corticales como el establecimiento de equivalencias entre las funciones de las distintas especies^{1,9}. A pesar de ello, los modelos animales son esenciales para poder seguir avanzando en la búsqueda de respuestas sobre la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, así como de posibles tratamientos, tanto paliativos como preventivos, para las mismas.

Del segundo grupo mencionado de alteraciones características de la EA humana, las alteraciones neuropatológicas, cabría pensar que se trata de un conjunto de signos objetivos y susceptibles de un análisis sistemático en todas las especies ya que, teóricamente, se podrían identificar y cuantificar los cambios celulares y moleculares acaecidos en el tejido cerebral de cada individuo. Es decir, que para diagnosticar en el laboratorio si un mamífero padece EA, solamente habría que comprobar si existen en su cerebro, con la densidad requerida, las alteraciones observadas en la EA humana. Estas alteraciones en humanos principalmente ocurren en, o afectan a, las neuronas, perturbando el normal funcionamiento de los circuitos neuronales^{3,10-14}, aunque es de vital importancia en la patogenia la implicación de las células gliales (astroglía, microglía y oligodendroglía)¹⁵. La pérdida de conexiones neuronales y de neuronas, la gliosis y la producción y acumulación de proteínas aberrantes intraneuronales (formando los «ovillos neurofibrilares») y extraneuronales (formando las «placas» y los depósitos de amiloide difuso), junto al aumento del estrés oxidativo, a la disfunción de los sistemas de comunicación celular (neurotransmisores y no neurotransmisores) y a la activación de sistemas (pro)neuroinflamatorios, son los rasgos neuropatológicos y neuroquímicos más importantes en la EA^{3,10-19}.

Al investigar si este cuadro neurodegenerativo se ha observado en otras especies, tanto de manera espontánea como de forma inducida, nos encontramos con que solo se ha llevado a cabo, o por lo menos publicado, un reducido número de estudios sistemáticos, la mayoría de ellos centrados únicamente en un número muy discreto de cambios morfohistoquímicos (amiloideos especialmente). Además, hay que hacer notar que en la mayoría de estos estudios no se han correlacionado las alteraciones neuropatológicas con las de las «funciones cerebrales superiores» de los individuos de estudio, y que tampoco se han diferenciado estas alteraciones de las seniles normales que cabría esperar en cada determinada especie. El escaso número de publicaciones podría deberse a la inexistencia de «afección de Alzheimer» en las especies estudiadas, pero también podría radicar en las dificultades existentes en llevar a cabo todos los estudios pertinentes en determinadas especies. Consideremos el caso de los roedores. Ratas y ratones, los animales de laboratorio más comúnmente utilizados, han sido analizados cuidadosamente hasta el límite de su supervivencia sin que

aparecieran acumulaciones amiloideas u ovillos neurofibrilares de manera espontánea, aun en cepas o individuos con ligeros déficits de las funciones de memoria y aprendizaje pero con otras importantes alteraciones como aumento de la gliosis o del estrés oxidativo²⁰. En modelos experimentales de Alzheimer producidos en estos roedores, especialmente en ratas con lesiones en los centros colinérgicos basalo-corticales, pueden producirse, aunque no siempre, grandes déficit de ciertas funciones corticales dependiendo de las condiciones del subtipo de modelo^{1,9}, pero: a) casi siempre existen discrepancias entre las alteraciones neuropatológicas observadas y los déficit comportamentales^{1,9} y b) nunca se observa la formación de afeción fibrilar intra o extraneuronal^{1,9} aunque exista aumento de síntesis de APP tras la lesión²¹, así como intensa alteración de neuronas y gliosis muy pronunciada a medio y largo plazo^{1,22}. Esta aparente manifiesta incapacidad para presentar afeción amiloidea y/o la especial resistencia a que se produzcan los cambios imprescindibles para desarrollar depósitos amiloideos en estas especies, puede que esté condicionada tanto por el real bloqueo de factores pro-amiloideos como por la técnica de detección de los cambios celulares y moleculares en el sistema de producción de amiloide. Ratones transgénicos producidos por la inserción de genes humanos alterados (APP, PS1), provenientes de individuos con Alzheimer familiar, pueden llegar a formar depósitos similares a los observables en el hombre, aunque no lleguen a provocar alteraciones de funciones corticales superiores, al burlar las defensas específicas en la producción de amiloide a partir de APP murino^{20,23-26}. Por otro lado, recientemente hemos observado que, empleando nuevas técnicas, ciertos tratamientos con anfetaminas en ratas en condiciones en las que no se manifestaban alteraciones neuropatológicas, pero sí una intensa elevación del estrés oxidativo, se inducía una mayor inmunorreactividad frente a anticuerpos amiloideos (APP, 6E11, AG8) y un aumento de proteína de configuración beta detectada mediante microespectroscopía infrarroja y RAMAN^{27,28}. La posible inducción de apoptosis y acumulación de sustancias amiloideas en el hipocampo de ratas, junto a déficit cognoscitivos, fue publicada por primera vez en 2005²⁹ empleando animales seniles o con alimentación deficiente de vitamina E en condiciones de alto estrés oxidativo. En algunas subespecies de conejos (lagomorfos), pero no en otras, se puede encontrar una neurodegeneración del cerebro con la presentación de lesiones muy parecidas a las del cerebro humano que ha sufrido Alzheimer^{30,31}. En algunos casos, algunos perros (cánidos)^{32,33}, gatos (félidos)³⁴, osos (plantígrados)³⁵ y algún otro mamífero como el glotón (*Gulo gulo*, carnívoro mustélido)³⁶ han mostrado alteraciones amiloideas extraneuronales y/o alteraciones fibrilares intraneuronales (especialmente en el glotón), pero no ha sido documentada la concurrencia con déficit de funciones cerebrales superiores o las diferencias entre posibles seniles normales y los seniles con rasgos patológicos similares a la EA humana.

Para intentar aclarar el problema de la posible existencia de la EA en otras especies animales diferentes a la humana parece muy útil empezar por investigar si existe un proceso patológico que pueda ser denominado «EA» en las especies más próximas al hombre, es decir, en los primates no-humanos. En esta monografía se analiza en profundidad la bibliografía internacional referida a posibles rasgos

característicos de la EA en primates no humanos, especialmente los aspectos neuropatológicos más relacionados con el diagnóstico *post-mortem*.

Análisis bibliográfico y estudios propios

Se ha analizado la base de datos Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) desde agosto de 1950 hasta abril de 2011). En la realización de esta búsqueda se ha recurrido al uso de palabras clave genéricas (en inglés) tales como envejecimiento, Alzheimer, ovillos, taupatías, amiloide, depósitos amiloideos, placas, demencia, etc. y nombres de especies animales concretas. No ha sido posible una búsqueda empleando los términos primate, primate no humano, simio, etc. ya que los buscadores de esta base de datos no reconocen estas palabras (hecho confirmado por los responsables del servicio americano) y las búsquedas por nombre científico de cada especie solo reportan un número muy reducido de citas bibliográficas. De los más de 23.000 artículos datados, se seleccionaron por título o resumen unos 700 con menciones sugerentes de alteraciones tipo Alzheimer o transtornos seniles en primates. Tras su lectura, solo 227 recogían estudios sobre este tema. La mayoría de los autores/equipos de investigación tenían más de un trabajo sobre un mismo estudio o proyecto de investigación.

Los estudios propios sobre una colonia de macacos de cola en tirabuzón (*Macaca arctoides*), reflejados principalmente en la segunda parte de trabajo, se llevan a cabo siguiendo los protocolos de estudio del cerebro de enfermos de Alzheimer. En estos animales se sigue un análisis cognoscitivo-comportamental programado durante el envejecimiento.

El hombre dentro del orden de los primates

El ser humano pertenece a la especie *Homo sapiens sapiens*, dentro del orden de los primates. Nuestra especie como tal procede de un antropoide común (origen de la superfamilia *hominoidae*, que dio lugar a los homínidos y a los antiguamente denominados antropomorfos o grandes simios. Los pro-simios aparecieron en el cretácico, hace 60 millones de años, y el *Homo sapiens* surgió hace unos 200.000 años (Neandertales); *Homo sapiens sapiens* se data hacia el 20.000 a. C (Cromañones) y como humanos modernos se consideran las subespecies que surgieron unos 5.000 años a. C. En la [tabla 1](#) se muestra un cladograma con la situación de los primates (unas 200 especies) al final de la escala evolutiva de los mamíferos y en las [figuras 1 y 2](#) se presentan, atendiendo a su evolución, las familias y géneros del orden Primate, en el que se encuentra el género *Homo*. Se puede apreciar que existen dos subórdenes bien diferenciados, los pro-simios (*Strepsirrhini*, menos evolucionados) ([fig. 1](#)) y los simios (*Haplorrhini*, más evolucionados) ([fig. 2](#)). Dentro de estos últimos, se diferencian los *Platyrrhini*, o monos del Nuevo Mundo, y los *Catarrhini*, o monos del Viejo Mundo, donde se encuentra el hombre, incluido en el grupo de los grandes simios antropoides (familia *hominoidae*, géneros *Pongo*, *Gorilla*, *Pan* y *Homo*). En total, se considera la

Tabla 1 Localización del orden Primates en el último peldaño de la escala evolutiva y sus relaciones con pro-primates (*Scandentia* y *Dermoptera*) y roedores

Superorden	Clado	Orden	
Euarchontoglires	Glires	<i>Rodentia</i>	(roedores)
		<i>Lagomorpha</i>	(conejos, liebres)
	Euarchonta	<i>Scandentia</i>	(tupayas o musarañas voladoras) 20 especies – <i>Tupaia belangeri</i>
		<i>Dermoptera</i>	(lémures voladores) 2 especies
		<i>Pesiadapiforme</i>	Extintos
	<i>Primates</i>	200 especies	

existencia de unos 22 géneros de prosimios (solo dos de los cuales han sido objeto de estudio en relación al Alzheimer) y de unos 49 géneros de simios, incluidos los ocho géneros de antropoides. En este infraorden más evolucionado, no son los antropoides los más estudiados junto al hombre en el tema del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer, sino los cercopitecos que son sus precursores evolutivos. En la [figura 3](#) se muestran varias especies de primates no humanos con distinto grado de evolución. En ellas se observa el progresivo aumento de tamaño, el cambio de apariencia y la tendencia a la bipedestración desde los prosimios a los humanos.

La especie *Homo sapiens* fue definida por Linneo en 1758³⁷ y sus características principales fueron descritas por éste y otros autores en años posteriores. Entre estas características diferenciales hay una que siempre se repite de

manera destacada y que aparece de forma inherente a la especie: la existencia de un «cerebro complejo» con «funciones superiores»^{38,39}. Ciertamente, las funciones de la corteza cerebral del hombre, calificadas de «superiores», difieren enormemente de las de los demás mamíferos, incluidos los primates no humanos. A lo largo de la evolución, se van sucediendo distintas etapas en las que la selección natural favoreció a aquellas especies con mejores capacidades funcionales cerebrales, conseguidas en el denominado proceso de encefalización^{40,41}. Especialmente en los primates, en los saltos de las especies menos evolucionadas a las siguientes más evolucionadas, el desarrollo de diversas regiones del neocórtex, del córtex prefrontal y de los centros y las áreas de asociación ([figs. 4 y 5](#)), junto al incremento de las conexiones sinápticas de sus neuronas han ido no solo perfeccionando sino configurando nuevas

Suborden Strepsirrhini (Prosimios)			
Infraorden		Lemuriformes	
Superfamilias	Familias	Género	Especie
Cheirogaleoidea	Cherirogaleidae	<i>Microcebus</i>	<i>M. Murinus</i> (Lémur ratón)
		+ 5 g	
Lemurioidea	Lemuridae	<i>Lemur</i>	<i>L. Catta</i> (Lémur de cola anillada)
		+ 5 g	
		<i>Lepilemuridae</i>	2 g
	<i>Indriidae</i>	8 g	
Infraorden		Chiromyiformes	
Superfamilias	Familia	Género	Especie
	<i>Daubentoniidae</i>	2 g	
Infraorden		Lorisiformes	
Superfamilias	Familia	Género	Especie
	<i>Lorisidae</i>	8 g	
	<i>Galagidae</i>	3g	

Figura 1 Especies de prosimios (Suborden *Strepsirrhini*) más estudiadas en relación al envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. En la figura se reseñan las superfamilias, familias y géneros de este suborden, así como el número total de géneros (g) dentro de cada familia.

Suborden		Haplorrhini (Simios)		
Infraorden		Tarsiiformes		
Superfamilias	Familias	Género	Especie	
	<i>Tarsiidae</i>	<i>Tarsius</i>	<i>T. Syuchta</i> (Tarsio filipino)	
Infraorden		<i>Miiformes platyrrhini (monos del nuevo mundo)</i>		
Superfamilias	Familias	Género	Especie	
	<i>Cebidae</i>	<i>Cebus</i>	<i>Callithrix</i> Varias especies: Marmosets, tities	
			<i>Saginus</i> <i>S. Imperator</i> : Tamarinos	
		<i>Saimiri</i>	<i>Saimuri sciureus</i> (Mono ardilla)	
	<i>Aotidae</i>	1 g		
	<i>Pitheciidae</i>	<i>Callicebus</i> + 3g	<i>C. Moloch</i>	
			Sahui moloso o tití de vientre rojo	
	<i>Atellidae</i>	5 g.		
Infraorden		<i>Simiiformes catarrhini (Monos del viejo mundo)</i>		
Superfamilias	Familias	Género	Especie	
Chercopithecoidea	<i>Cercopithecoidea</i>	<i>Erythrocebus</i>	<i>E. Potas</i> (Mono rojo)	
		<i>Chlorocebus (Cercopithecus)</i>	<i>Ch. Aethiops</i> (Cercopiteco verde)	
		<i>Macaca</i>	<i>M. Mulata</i> (Rhesus; macaco rhesus) <i>M. Fascicularis</i> (Macaco cangrejero)	
		<i>Papio</i>	<i>P. Cynocephalus</i> (Papión o babuino)	
		+ 18 g.		
Hominoidea	<i>Hylomatidae</i>	<i>Hylobatidae</i>	4 g. Gibones	
		<i>Hominidae</i>	<i>Pongo</i>	<i>P. Pygmeuns</i> (Orangután)
			<i>Garilla</i>	<i>G. Gorilla</i> (Gorila)
			<i>Pan</i>	<i>P. Troglodytes</i> (Chimpance)
			<i>Homo</i>	<i>H. Sapiens</i> (Hombre)

Figura 2 Especies de simios (Suborden *Haplorrhini*) más estudiados en relación al envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. En la figura se reseñan las superfamilias, familias y géneros de este suborden, así como el número total de géneros (g) dentro de cada familia.

<i>Infraorden</i>	<i>Simiiformes platyrrhini (Monos del nuevo mundo)</i>		
<i>Superfamilias</i>	<i>Familias</i>	<i>Género</i>	<i>Especie</i>
	Cebidae	Cebus	Callithrix Varias especies: Marmosets, tities Saginus S. Imperatot: Tamarinos
		Saimiri	<i>Saimuri sclureus</i> (Mono ardilla)
		Aotidae	1 g
	Pitheciidae	Callicebus + 3g	<i>C. Moloch</i> Sahui moloso o tití de vientre rojo

Figura 2 (continua)

funciones cerebrales «superiores» en las esferas cognoscitiva y comportamental^{42–46}. Los avances y perfeccionamientos morfofuncionales en áreas relacionadas con el aprendizaje, los diferentes tipos de memoria o el razonamiento no son graduales a lo largo de la evolución, pero tuvieron como resultado que en el gran salto de los grandes simios vivientes actuales al hombre (no sabemos bien a través de cuantas especies desaparecidas de ancestros) surgieran las características propias y exclusivas del ser humano: el área lingüística, la capacidad de razonamiento y juicio, las áreas cognoscitivas más complejas en los procesos de aprendizaje y memoria, etc.^{40–50}.

Estudios sobre la involución cerebral fisiológica y patológica en primates no humanos

En la búsqueda de modelos animales útiles para investigar la senilidad humana y las enfermedades asociadas al envejecimiento se han utilizado, lógicamente, primates no humanos ya que teóricamente tienen, por ser especies filogenéticamente muy cercanas, dos grandes ventajas: similitud en algunos procesos cognoscitivos (p. ej., los relacionados con capacidades visuales no espaciales) o en habilidades para realizar ciertas tareas, y similitud estructural de muchas de las regiones cerebrales. Pero solo un reducido número de especies de primates ha sido objeto de estudio, tal como se aprecia en la figuras 1 y 2. Los motivos son muy variados: la muy problemática cría en cautividad; la larga expectativa de vida de algunas especies en cautividad; las dificultades del estudio de colonias salvajes, que son de muy reducido número de individuos y de difícil acceso y seguimiento; las restricciones o prohibiciones de experimentación con primates (leyes EE.UU., resoluciones del Parlamento Europeo, Proyecto Gran Simio, etc.). Además, analizando la temática de los trabajos publicados se aprecia una muy escasa

realización de estudios comparativos entre los déficit cognoscitivos/comportamentales y las alteraciones celulares y moleculares, tanto en una misma especie como entre individuos representativos de especies con distinto grado de evolución (cosa también habitual en humanos). Este tipo de trabajo comparativo sería absolutamente necesario para entender no solo el envejecimiento fisiológico sino también el envejecimiento patológico característico de las enfermedades neurodegenerativas. En los humanos, los cambios involutivos seniles fisiológicos (considerados como tales los ocurridos en cerebros con una escasa presencia de rasgos neuropatológicos en el sentido clásico), producen alteraciones cognoscitivas y comportamentales de escasa entidad y trascendencia, mientras que la neurodegeneración del cerebro del paciente con Alzheimer conduce a la demencia, que ya no es solo una disminución de algunas de las funciones cognoscitivas sino que es la suma de graves alteraciones o aberraciones de todas las diversas funciones cognoscitivas superiores. En algunos primates no humanos en fase senil se han descrito, con mayor o menor intensidad, tanto cambios neuropatológicos como alteraciones en el comportamiento social o en las capacidades de aprendizaje y memoria⁵¹, pero solo algunos pocos primates no humanos han sido estudiados comportamentalmente en vida y anatomopatológicamente tras su fallecimiento⁵²; (estudios en curso de los autores de la monografía —ver sección 5—), aun cuando sean estos casos los más valiosos para abordar el problema de la posible EA en primates no humanos. En algunos de estos pocos estudios se ha encontrado que existía, de manera genérica, una muy marcada diferencia en comportamiento social, en realización de tareas aprendidas y en aprendizaje de tareas nuevas, entre primates seniles sin alteraciones amiloideas y con escasas pérdidas neuronales y otros individuos de la misma especie con alteraciones amiloideas y más acusadas pérdidas neuronales⁵². Sin embargo, estos resultados no pueden considerarse como confirmación de la existencia de un modelo universal dual de involución senil aplicable a todos los primates (involución senil fisiológica e

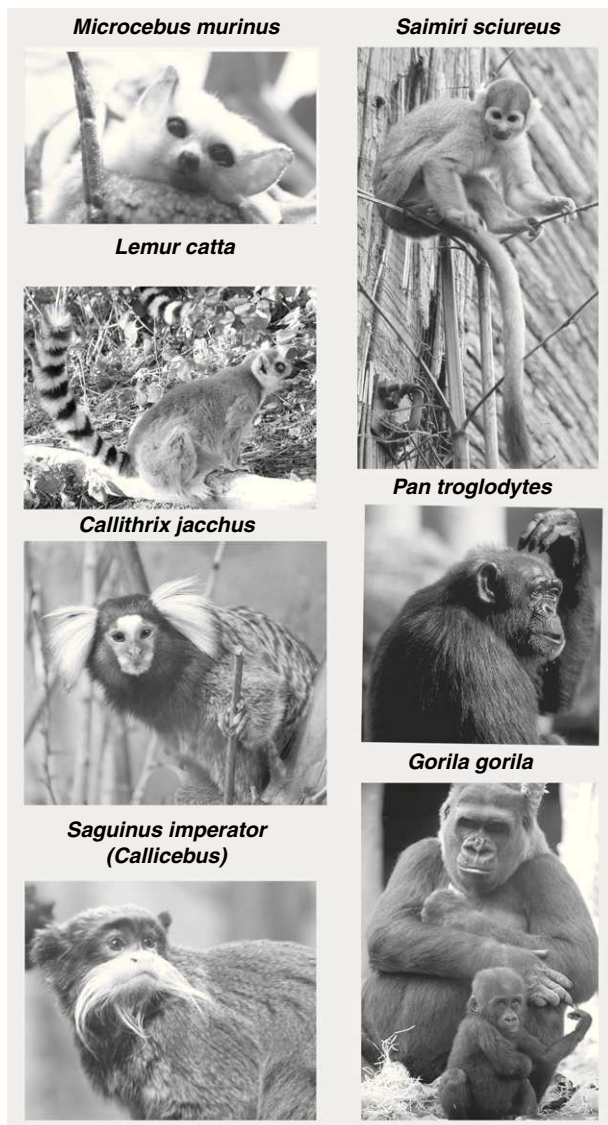


Figura 3 Imágenes de primates no humanos: *Microcebus murinus* (lémur ratón), *Lemur catta* (lémur de cola anillada), *Callithrix jacchus* (marmoset o titi), *Saguinus imperator* (tamarino), *Saimiri sciureus* (mono ardilla), *Pan troglodytes* (chimpancé) y *Gorila gorila* (gorila). Fotografías cedidas por Faunia-Madrid (Lemuriformes y Platyrrhinos) y Zoo-Aquarium-Madrid (chimpancé y gorila).

involución senil patológica-EA) porque se han encontrado en otros estudios, por una parte, diferencias significativas entre humanos ancianos y primates no humanos longevos⁵³⁻⁶⁰, y por otra parte, que otros primates no humanos estudiados más recientemente⁶¹ presentan alteraciones neuropatológicas sin grandes problemas comportamentales. Todo ello, como se discutirá en la segunda parte de la monografía, muestra que existen diferentes correlaciones entre las alteraciones comportamentales y las lesiones neuropatológicas y que pueden existir distintos estadios clínico-patológicos, así como distintos modelos de envejecimiento en el conjunto de los primates, incluyendo el hombre.

Expectativa de vida en estas especies animales y paso de la madurez a la senilidad

Una de las cuestiones que hay que resolver antes de realizar estudios sobre estos posibles modelos animales, es conocer a partir de qué edad cada especie de mono se considera senil o de edad avanzada. Los resultados obtenidos en el estudio de pequeñas colonias o de animales aislados no se pueden generalizar. La expectativa de vida varía mucho entre las especies y depende no solo de la especie y la subespecie, sino también, de manera muy notable, de factores intrínsecos (familiares e individuales) y extrínsecos (especialmente el régimen de vida). El régimen de vida es un factor de primordial importancia para establecer la esperanza de vida de una determinada especie. En especial podría decirse que para cada especie podrían considerarse dos valores de esperanza de vida, uno en cautividad (o semilibertad controlada) y otro en libertad. Siempre es superior la expectativa de vida en el primer caso (salvo que exista una total inadaptación a la cautividad) que en el segundo, debido a los cuidados sanitarios y a la adecuada alimentación. Estos dos valores teóricos son modificados en una importante proporción (superior al 30% en algunos casos) por diversos factores como son la amplitud de los cuidados sanitarios y del control de la alimentación, en los animales en cautividad o semilibertad controlada, y las características de los hábitat, en los animales en libertad. En animales envejecidos cautivos, tiene especial importancia la prevención de la desnutrición debida a problemas bucodentales o digestivos (usando dietas blandas y enriquecidas con suplementos dietéticos) y la prevención de enfermedades infecciosas. En animales libres en diferentes hábitat, son de especial importancia la salud, la existencia de depredadores y la disponibilidad de agua y alimento. Si problemático es el cálculo de la expectativa de vida, más lo es el del paso de la madurez a la senilidad.

Muchos de los estudios que se han llevado a cabo sobre este tema se han realizado en macacos (*Rhesus*, *Cynomolgus* y *Arctoides*), y por ello muchos autores los consideran como el modelo tipo de primate no humano. El mono *Rhesus* (*Macaca mulatta*) es natural de Asia y se distribuye de manera natural por Afganistán, China y Tailandia, desde el nivel del mar hasta 3.000 m de elevación. En cautividad o semilibertad, así como por reintroducción en nuevos hábitats, se puede encontrar por todo el mundo. Su expectativa de vida y su edad de transición de la madurez a la senilidad son temas controvertidos: se puede considerar de manera genérica que su esperanza de vida en cautividad o semilibertad oscila entre los 35 y los 40 años, pero se aceptan como seniles a los individuos que tienen más de 20 años y de «edad extremadamente avanzada» a los que llegan a la treintena^{53,54,58,59}. Para su comparación se considera que el primate no humano más anciano estudiado es un chimpancé de 59 años de edad criado en un laboratorio⁵³. La variación en la longevidad entre determinados individuos de las especies del género *Macaca* criados en centros de investigación, reservas o espacios protegidos (por ejemplo, los cayos y pequeñas islas del caribe), es muy acusada^{60,61}. Actualmente en EE.UU. los animales de experimentación o los utilizados en ciertas actividades deben pasar a reservas donde se les cuida hasta el final de sus días; en ellos, pueden

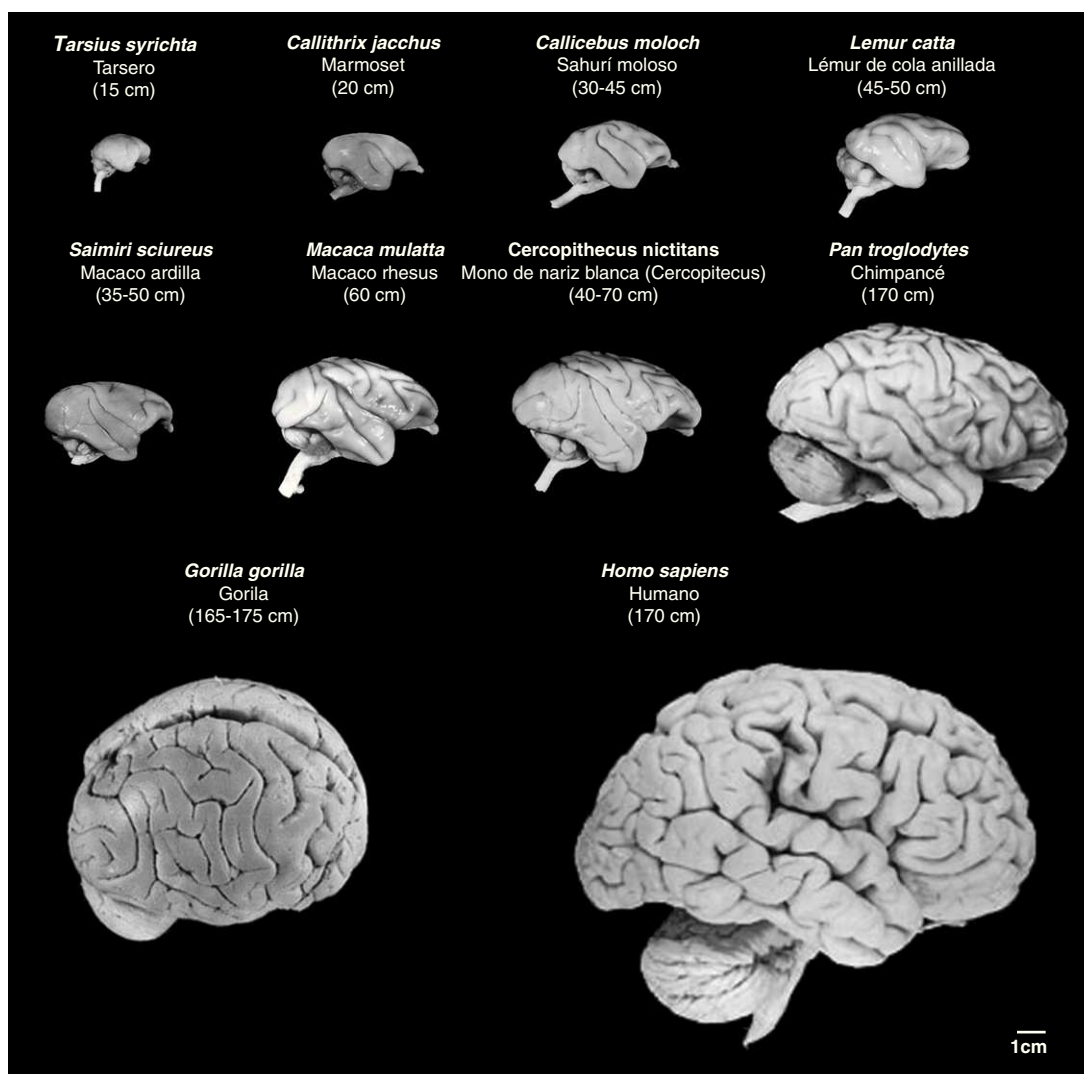


Figura 4 Imágenes de cerebros de primates no humanos en comparación con el cerebro humano. Se conserva en las fotografías la proporcionalidad real. Se observa que junto al aumento de tamaño de la masa cerebral, progresivamente aumenta el número de circunvoluciones cerebrales, así como el volumen del cortex prefrontal y frontal. Entre paréntesis figura la longitud media del cuerpo (sin incluir la cola en las especies que la tienen) del primate adulto. Las imágenes proceden de *University of Wisconsin and Michigan State Comparative Mammalian Brain Collections* [consultado 26 Abr 2011]. Disponible en: <http://brainmuseum.org/index.html>.

documentarse casos de gran longevidad. El chimpancé más anciano del mundo reside en el CHEETA *Primate Sanctuary (Creative Habitats and Enrichment for Endangered Threatened Apes)* de Palm Springs, California. Este chimpancé se consideraba uno de los varios que originalmente participó en las películas de Tarzán entre 1930 y 1940, y aunque una investigación periodística desacreditó este extremo, concluyó en que sobrepasaba los 50 años⁶², acercándose al caso mejor documentado de chimpancé ya mencionado⁵³. Paradójicamente, aunque puede ser el mono *Rhesus* el primate más usado en los estudios sobre senilidad, en ninguno de los trabajos publicados se ofrece una clara definición de senilidad fisiológica o patológica en base a características o valores paramétricos bien determinados, ni en el terreno morfológicos ni en el comportamental. No se tiene una base que sirva para caracterizar a los individuos en estudio con independencia de su edad. Por otra parte, el número de

animales en los estudios publicados es siempre muy reducido y poco representativo de las poblaciones en libertad.

Frente a esta dispersión de datos relativos a «senilidad» en macacos, otras especies parecen ofrecer mayor homogeneidad en su curso vital aunque siempre las condiciones medioambientales influyan de manera importante en la longevidad y en el proceso de involución senil. Un buen ejemplo lo tenemos en las colonias de «mono verde» («*Caribbean vervet*», *Chlorocebus* o *Cercopithecus aethiops*) que habitan en Saint Kitts (isla del Caribe Oriental), que comprenden unos 30.000 individuos y que son estudiados y controlados por la *Behavioural Science Foundation (BSF)* desde 1968^{61,63,64}. Los primeros monos de St. Kitts llegaron de África hacia el año 1630 en barcos negreros y se aclimataron rápidamente en todas las islas caribeñas. Estos animales omnívoros viven entre 20 y 30 años libres en las islas o en cautividad, superando en 5-10 años la expectativa de vida de

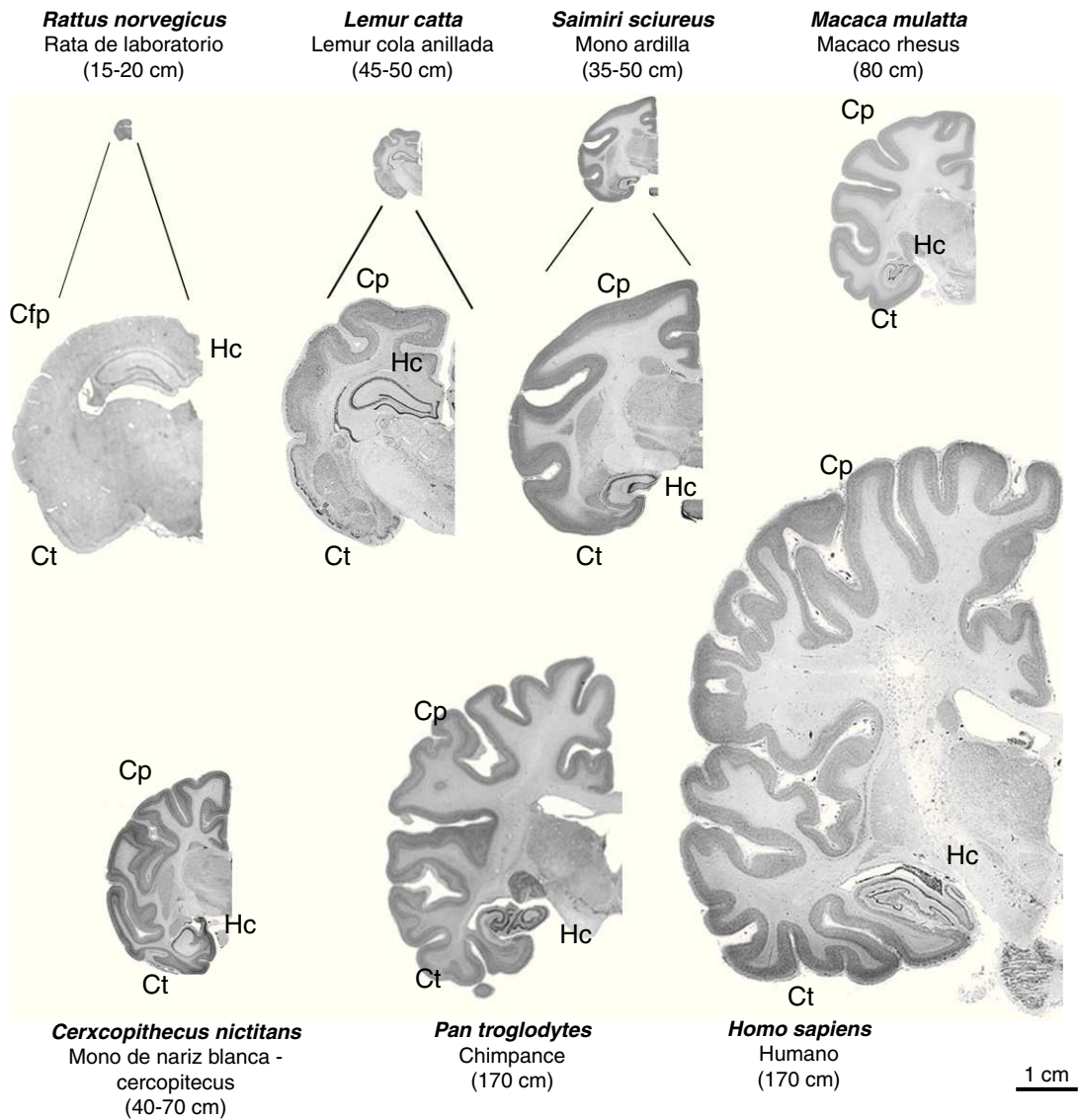


Figura 5 Imágenes de cortes cerebrales coronales de primates no humanos en comparación con el cerebro de rata y humano. Se conserva la proporcionalidad real en las imágenes (en las tres primeras, se complementa con una imagen aumentada para una mejor observación). Se puede apreciar que junto al incremento de tamaño de la masa cerebral, progresivamente aumenta el número de circunvoluciones cerebrales, una característica de los primates no humanos frente a la lisencefalia de los roedores (Cfp = corteza frontoparietal), así como el volumen del cortex parietal (Cp) y temporal (Ct). El hipocampo (Hc) se sitúa en posición dorsal en los prosimios (*Lémur catta*), de manera similar a lo que ocurre en los roedores (rata), observándose en posición ventral en los simios, al igual que en el humano. Entre paréntesis figura la longitud media del cuerpo (sin incluir la cola en las especies que la tienen) del primate adulto. Las imágenes de primates no humanos proceden de *University of Wisconsin and Michigan State Comparative Mammalian Brain Collections* [consultado 26 Abr 2011]. Disponible en: <http://brainmuseum.org/index.html> .

sus ancestros de África Occidental ya que no están expuestos a los virus patógenos que diezman las poblaciones de estos primates africanos⁶². Esta especie de primate puede llegar a ser de primordial interés en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas si se caracteriza bien su proceso de envejecimiento en el que aparece siempre acumulación de amiloide⁶⁴.

Frente a la prolongada longevidad de los macacos, que dificulta un estudio longitudinal de las afecciones, otras especies tienen una esperanza de vida mucho más reducida, como el lémur ratón (*Microcebus murinus*), pequeño

simio de unos 100 gramos de peso que puede ser criado en pequeñas colonias en semilibertad⁶⁵. Sin embargo, en estos animales se manifiesta con gran intensidad la dependencia del proceso de envejecimiento a factores ambientales pues la longevidad en su medio ambiente natural es de 3-4 años, mientras en cautividad o semilibertad superan los 10-13 años de vida^{51,65}. Estos cambios en su proceso de envejecimiento, junto a especiales características de la localización de sus cambios neuropatológicos cerebrales, que se detallan más adelante⁵⁷, hacen discutible este modelo.

Tabla 2 Alteraciones morfológicas seniles «fisiológicas» en primates no humanos

Alteración morfofuncional	Observaciones
Pérdida de neuronas corticales (cortex cerebral e hipocampo)	Existen bastantes estudios con resultados muy contradictorios: se señalan desde pérdidas neuronales significativas ⁷³ a la preservación del número de neuronas ⁷⁴⁻⁷⁷ , incluso en animales con déficit cognoscitivos ⁷⁸ . Parece más evidente la pérdida en corteza perfrontal y CA1 del hipocampo ⁷³ . La involución de algunas áreas se puede correlacionar con la involución senil cognitiva pero no con otras ⁷⁹
Alteraciones de cuerpos neuronales	Formación de vacuolas irregulares y protusiones en neuronas piramidales corticales pero no en el giro dentado hipocampal ^{77,80}
Alteraciones de procesos neuronales y sinapsis	Se describen grandes modificaciones en dendritas, axones y sinapsis en corteza prefrontal, visual e hipocampo de monos ancianos ⁸⁰⁻⁸⁸ . Se consideran las alteraciones más importantes ⁸⁰⁻⁸⁴ , que, incluso, preceden a las restantes alteraciones neuropatológicas ⁸⁵
Alteraciones del sistema colinérgico	Disminución variable (incluso inapreciable ⁸⁹) de neuronas en <i>septum</i> y Núcleo Basalis de Meynert (nbM). Hipertrofia de algunas neuronas incluso en monos con alteraciones cognoscitivas ^{90,91}
Pérdida de neuronas subcorticales	Existen muy pocos estudios, salvo en lo relacionado con la innervación colinérgica (ver anterior). Involución de núcleos troncoencefálicos y de sistemas reticulares como locus coeruleus y núcleo dorsal del Rafe ^{92,93}
Alteraciones de la mielinización	Desmielinización en axones de neuronas corticales que se manifiesta como disminución del volumen de la materia blanca ^{76,90,94}

Involución morfofuncional «fisiológica» cerebral en primates no humanos

De manera general, se puede decir que las alteraciones que se describen en humanos seniles^{1,66-72} son observadas también en los primates no humanos. Los aspectos más estudiados, dentro de lo que podríamos definir como «senilidad fisiológica» (involución morfológica y funcional del cerebro con pérdidas leves y puntuales de ciertas capacidades cognoscitivas o comportamentales) se resumen en la [tabla 2](#), y giran en torno a la distrofia neuronal (alteraciones en soma, dendritas y axones, con disminuciones de contactos sinápticos) y la gliosis⁷³⁻⁹⁴.

Involución morfofuncional «patológica» (ea) en cerebros de primates no humanos

La mayoría de los trabajos dedicados a investigar la posible existencia de procesos neurodegenerativos relacionados con la EA se centran en la búsqueda de cambios neuropatológicos similares a placas amiloides u ovillos neurofibrilares. Solo en un escaso porcentaje se han estudiado en paralelo otros parámetros morfológicos o bioquímicos, tal como estamos llevando a cabo en una colonia de macacos de cola de tirabuzón (sección 5). En la [tabla 3](#) se recogen las características neuropatológicas generales de los primates no humanos que han sido estudiados y que han proporcionado los resultados más esclarecedores para concluir si existe o no EA en estos animales.

Acumulaciones de beta-amiloide similares a placas, con formas e inmunorreactividad de iguales y de distintos tipos a los descritos en humanos, y otros depósitos beta-amiloides difusos no vasculares se encuentran en animales seniles de casi todas las especies de primates no humanos, aumentando la carga de amiloide según avanza la edad. Sin embargo,

solo algunos cerebros de macacos y chimpancés muestran, sobre todo en áreas telencefálicas, cambios degenerativos en somas neuronales y distrofias en neuritas junto a estos depósitos de amiloide^{51,95-100}. Además, en algunos de estos últimos animales, se ven disminuciones de la función de sistemas neurotransmisores específicamente relacionados con la EA, especialmente el sistema colinérgico⁹⁵. Los depósitos amiloides perivasculares pueden aparecer asociados o no a otros signos neuropatológicos dependiendo de la especie y de la edad del individuo, siendo más abundantes en pro-simios y algunas especies de simios del nuevo mundo menos evolucionados⁵⁷. La edad de aparición de la neuropatología amiloidea, tipo de depósito, localización y relación con otros signos neuropatológicos varía de manera considerable de una especie a otra y, también, de un individuo a otro dentro de la misma especie, ya que existen descripciones muy diferentes debidas a diversos autores. Estos depósitos amiloides no se observan en pro-primates del orden *Scandentia*, como *Tupaia belangeri* (musaraña de árbol, originaria del sudeste de Asia)⁵⁵. Las formas de los acúmulos son muy variadas y dependen de la especie, no siguiendo un plan de presentación muy acorde con el grado de evolución. En el mono *Rhesus*, se observan placas neuríticas, principalmente en el parénquima de la corteza cerebral, en el mono ardilla, abundan los depósitos perivasculares y en los chimpancés se observan mayoritariamente placas difusas⁹⁶⁻⁹⁹. En todos los casos, incluido *Tupaia*, se comprobó que la secuencia del péptido A-beta es idéntica a la del humano, mostrando hasta un 98% de similitud y un 97% de identidad con la proteína humana. En general, en los primates no humanos se acumula A-beta40 en mayor proporción que en el humano⁵³. Dos estudios han demostrado que en primates no humanos existe una única isoforma de ApoE asociada a depósitos de amiloide y que es análoga a ApoE4 humana^{98,99}.

De manera diferente a lo que ocurre con los depósitos de amiloide, la presencia de ovillos neurofibrilares

Tabla 3 Alteraciones morfológicas seniles «patológicas» (tipo Alzheimer) en primates no humanos

Alteración morfofuncional	Observaciones
Amiloide en placas o en depósitos difusos no vasculares	Se han descrito, con mayor o menor densidad y con diferentes aspectos y localizaciones dependiendo de las especies, depósitos amiloideos en individuos de todas las especies de primates no humanos ^{51,56,59,62,64,85,95-98} , aunque la APP y el péptido amiloide sean similares a los encontrados en los mamíferos de órdenes evolutivos anteriores que no forman depósitos ⁵⁵ . Predomina A-beta40 ⁵³ y se asocia en los depósitos a ApoE4 ^{97,99} y puede co-expresarse con tau en prosimios ¹⁰⁰ . La relación con los depósitos vasculares es muy variable ^{101,102} . Aumentan la carga amiloidea con la edad, principalmente en lóbulo frontal y parietal. Poca densidad de depósitos en lóbulo occipital, corteza prefrontal y giro parahipocampal. No hay relación entre número de placas y daño cognoscitivo ^{95,101} a amiloidosis se puede inducir experimentalmente ¹⁰³⁻¹⁰⁴
Amiloide perivascular	Depósitos marcados sobre vasos sanguíneos en muchos pro-simios y simios menos evolucionados ^{52,101,102} , y escasas acumulaciones en algunos simios más evolucionados de edades avanzadas ⁹⁶⁻⁹⁹
Ovillos neurofibrilares (depósitos intraneuronales inmunopositivos a Tau fosforilada)	No suelen observarse en primates no humanos, salvo en pro-simios, donde es evidente la neuropatología asociada a proteína Tau (<i>Microcebus murinus</i> ^{52,57}). En simios es difícil de ver, pues incluso se dudaba de que existieran alteraciones neurofibrilares, que se han puesto de manifiesto en los últimos años (<i>Chlorocebus aethiops</i> ⁶⁴ , <i>Pan Troglodithes</i> ¹⁰⁵
Neuritas distróficas inmunopositivas a Tau fosforilada	Presentes en animales con mayores cambios involutivos y mayor afección amiloidea ^{100,106,107}

intraneuronales no suele observarse en los primates no humanos. Como excepción llamativa se pueden mencionar dos especies que se caracterizan por una alta concentración de proteína tau fosforilada y no fosforilada. Estas especies con aparente taupatía o tauopatía figuran entre las menos evolucionadas (*Microcebus murinus*) y las más evolucionadas (*Chlorocebus aethiops*)^{51,57,64}. En general, las dendritas distróficas inmunopositivas a la proteína tau fosforilada se encuentran en los animales con mayores cambios involutivos y mayor afección amiloidea, mostrándose en íntima relación con depósitos amiloideos en la mayoría de las regiones cerebrales estudiadas¹⁰⁰. Como más adelante se comentará, estudios realizados en los últimos tiempos con técnicas más sensibles, han encontrado alteraciones relacionadas con la proteína tau en simios del viejo mundo, aunque no de las características que tienen en los humanos.

El metabolismo de las proteínas que pueden originar depósitos beta-amiloideos o neurofibrilares solo ha sido muy parcialmente estudiado en monos, pero parece que sigue las pautas descritas en humanos^{100,108-112}.

Alteraciones cognoscitivas-comportamentales en primates no humanos seniles

El envejecimiento normal en humanos se ve acompañado por disminuciones de una gran variedad de dominios funcionales mentales en diversos ámbitos. No en todos ellos el deterioro es similar en cada individuo. Si centramos nuestra atención en algunas de estas funciones cerebrales superiores, como la memoria, el aprendizaje, la flexibilidad cognoscitiva (capacidad para resolver un problema mediante distintas estrategias), la atención y la regulación de las capacidades motoras, parece que lo mismo puede

ocurrir en algunos de los primates no humanos basándonos en estudios publicados. Incluso, como sucede en humanos, cuando ocurre un deterioro cerebral senil, se puede llegar a observar una mejora de algunas de sus funciones (capacidad de regulación motora, de aprendizaje, de búsqueda de alternativas para solucionar problemas, etc.) si se lleva a cabo un determinado entrenamiento^{52,54,113}.

De forma similar a lo que ocurre en los humanos ancianos, los primates no humanos seniles tardan más en aprender nuevas tareas y en desarrollar nuevas habilidades. Esto se ha comprobado mediante pruebas comportamentales y de estudio de daños cognoscitivos tales como las pruebas de respuesta retardada, en la que el animal ha de memorizar una localización espacial o reconocer objetos^{52,54,113}, o en las pruebas de flexibilidad cognoscitiva, en las que se fuerza a buscar soluciones alternativas para resolver un mismo problema¹¹⁴. La memoria reciente también se ve afectada, así como la memoria a largo plazo. Numerosos estudios con monos ancianos, especialmente macacos, han demostrado que estos animales tienen dificultades crecientes para recordar diversos tipos de información^{52,58,114-118}, y muchos de los resultados son muy similares a los que se obtienen de humanos enfrentados a las mismas pruebas, como cuando se les hacía recordar diversas localizaciones de una casa que se iban iluminando alternativamente¹¹⁹. Los resultados de estos estudios también refuerzan la idea de que la memoria mejora con la práctica y con un entrenamiento determinado^{117,120}. En otros casos se han encontrado claras diferencias. En muchos humanos se puede observar una importante pérdida de atención con la edad, pero en los monos, esta disfuncionalidad, aunque reconocida en algunas monografías, no parece tener las mismas características. Así mismo, en estudios sobre la velocidad de respuesta tras un estímulo no se han apreciado muchas diferencias

entre monos ancianos y monos jóvenes^{52,54}. De todos estos trabajos sobre pérdidas de memoria y mejoras de las mismas tras los entrenamientos, se desprende también una importante conclusión: existen variaciones muy importantes en los resultados de las pruebas llevadas a cabo en animales de una misma especie y rango de edad debido a «factores endógenos» propios de cada individuo. Esto, que también ocurre en humanos, quiere decir que los deterioros cognoscitivo-comportamentales no acaecen de forma homogénea y son difíciles de estudiar y cuantificar tanto en la clínica como en la investigación¹¹⁹⁻¹²⁴.

Aunque todas las disminuciones de las funciones cerebrales antes referidas han sido bien documentadas, no se encuentran descripciones, en primates no humanos, de situaciones cognoscitivo-comportamentales equivalentes a la de la demencia humana, que ya no es solo una disminución de las funciones cognoscitivas sino que es la suma de graves alteraciones o aberraciones en todas las funciones cognoscitivas superiores. Solamente en algunos simios (macacos, en especial) en fase senil se han encontrado cambios muy marcados en el comportamiento social o en las capacidades de aprendizaje y memoria que parecen ser diferentes a los de los congéneres de su mismo rango de edad⁵¹⁻⁵⁴. Muy escasos son los grupos de primates no humanos que han sido estudiados comportamentalmente en vida y anatomopatológicamente tras su fallecimiento, aunque sean estos trabajos los más valiosos para abordar el problema de la posible EA en primates no humanos. En estos pocos trabajos se ha encontrado que existía, generalmente, un significativo mayor trastorno en el comportamiento social, en la realización de tareas aprendidas y en el aprendizaje de nuevas tareas en los animales seniles con importantes alteraciones amiloideas y con acusadas pérdidas neuronales^{52,54}. Muchos de estos animales presentaban, además, una gran disminución de neuronas colinérgicas en el núcleo de Meynert^{90,91}.

Financiación

El trabajo ha sido financiado en su mayor parte con fondos propios de los laboratorios implicados en el período 2010-2011, por una ayuda del Plan Nacional (CTQ 2009-09538).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Toledano A, Álvarez MI. Lesions and dysfunctions of the nucleus basalis as Alzheimer's disease models: general and critical overview and analysis of the long-term changes in several excitotoxic models. *Curr Alz Res*. 2004;1:189-214.
- Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1993.
- Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimer Dis Other Demen*. 2009;24:95-121.
- Konrad L. Fundamentos de la Etología: Estudio comparado de las conductas. Barcelona: Paidós Iberica; 2000.
- Kant I. Kritik der reinen Vernunft (1781). Crítica de la razón pura. Trad. P Ribas. 13ª edic. Madrid: Alaguara-Santillana; 1997.
- Penrose R. Las sombras de la mente: hacia una comprensión científica de la conciencia. Barcelona: Editorial Crítica; 1996.
- Hebb D. The organization of behaviour. A neuropsychological theory. NY: Willey; 1954.
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*. 1978;1:515-26.
- Toledano A, Álvarez MI. Lesion-induced vertebrate models of Alzheimer dementia. En: Deyn PP, Van Dam D, editores. *Animal models of Dementia*. New York: Humana Press; 2010. p. 295-345.
- Toledano A. Hypotheses Concerning the Aetiology of Alzheimer's Disease. *Pharmacopsychiatry*. 1988;21:17-25.
- Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 2009;118:5-36.
- Peña F, Gutiérrez-Lerma A, Quiroz-Baez R, Arias C. The Role of beta-Amyloid Protein in Synaptic Function: Implications for Alzheimer's Disease Therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2006;4:149-63.
- Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav Brain Res*. 2008;192:106-13.
- Viola KL, Velasco PT, Klein WL. Why Alzheimer's is a disease of memory: the attack on synapses by A beta oligomers (ADDLs). *J Nutr Health Aging*. 2008;12:515-75.
- Giaume C, Kirchhoff F, Matute C, Reichenbach A, Verkhratsky A. Glia: the fulcrum of brain diseases. *Cell Death Differ*. 2007;14:1324-35.
- Huang HC, Jiang ZF. Accumulated amyloid-beta peptide and hyperphosphorylated tau protein: relationship and links in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:15-27.
- Schaeffer EL, Gattaz WF. Cholinergic and glutamatergic alterations beginning at the early stages of Alzheimer disease: participation of the phospholipase A2 enzyme. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;198:1-27.
- Duyckaerts C, Potier MC, Delatour B. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol*. 2008;115:5-38.
- Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, Rozemuller AJ, van Gool WA, Hoozemans JJ. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2006;113:1685-95.
- Apelt J, Bigl M, Wunderlich P, Schliebs R. Aging-related increase in oxidative stress correlates with developmental pattern of beta-secretase activity and beta-amyloid plaque formation in transgenic Tg2576 mice with Alzheimer-like pathology. *Int J Develop Neurosci*. 2004;22:475-84.
- Wallace WC, Bragin V, Robakis NK, Sambamurti K, VanderPutten D, Merrill CR, et al. Increased biosynthesis of Alzheimer amyloid precursor protein in the cerebral cortex of rats with lesions of the nucleus basalis of Meynert. *Brain Res Mol Brain Res*. 1991;10:173-8.
- Monzón-Mayor M, Álvarez MI, Arbelo-Galván JF, Romero-Alemán MM, Yanes C, Plaza ML, et al. Long-term evolution of local, proximal and remote astrocyte responses after diverse nucleus basalis lesioning (an experimental Alzheimer model), GFAP immunocytochemical study. *Brain Res*. 2000;865:245-58.
- Manzano S, González J, Marcos A, Payno M, Villanueva C, Matías-Guio J. Modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2009;24:255-62.
- Borchelt DR, Ratovitski T, van Lare J, Lee MK, Gonzales V, Jenkins NA, et al. Accelerated amyloid deposition in the brains

- of transgenic mice coexpressing mutant presenilin 1 and amyloid precursor proteins. *Neuron*. 1997;19:939–45.
25. Lüth HJ, Apelt J, Ihunwo AO, Arendt T, Schliebs R. Degeneration of beta-amyloid-associated cholinergic structures in transgenic APP SW mice. *Brain Res*. 2003;977:16–22.
 26. Rak M, Del Bigio MR, Mai S, Westaway D, Gough K. Dense-core and diffuse A β plaques in TgCRND8 mice studied with synchrotron FTIR microspectroscopy. *Biopolymers*. 2007;87:207–17.
 27. Rodríguez-Casado A, Álvarez I, Toledano A, de Miguel E, Carmona P. Amphetamine effects on brain protein structure and oxidative stress as revealed by FTIR microspectroscopy. *Biopolymers*. 2007;86:37–46.
 28. Carmona P, Rodríguez-Casado A, Álvarez MI, de Miguel E, Toledano A. FTIR microspectroscopic analysis of the effects of some drugs on oxidative stress and brain protein structure. *Biopolymers*. 2008;89:548–54.
 29. Fukui K, Takatsu H, Shinkai T, Suzuki S, Abe K, Urano S. Appearance of amyloid beta-like substances and delayed-type apoptosis in rathippocampus CA1 region through aging and oxidative stress. *J Alzheimers Dis*. 2005;8:299–309.
 30. Jaya Prasanthi RP, Schommer E, Thomasson S, Thompson A, Feist G, Ghribi O. Regulation of beta-amyloid levels in the brain of cholesterol-fed rabbit, a model system for sporadic Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*. 2008;129:649–55.
 31. Woodruff-Pak DS, Agelan A, Del Valle L. A rabbit model of Alzheimer's disease: valid at neuropathological, cognitive, and therapeutic levels. *J Alzheimers Dis*. 2007;11:371–83.
 32. Opii WO, Joshi G, Head E, Milgram NW, Muggenburg BA, Klein JB, et al. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2008;29:51–70.
 33. Bernedo V, Insua D, Suárez ML, Santamarina G, Sarasa M, Pesini P. Beta-amyloid cortical deposits are accompanied by the loss of serotonergic neurons in the dog. *J Comp Neurol*. 2009;513:417–29.
 34. Head E, Moffat K, Das P, Sarsoza F, Poon WW, Landsberg G, et al. Beta-amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol Aging*. 2005;26:749–63.
 35. Cork LC, Powers RE, Selkoe DJ, Davies P, Geyer JJ, Price DL. Neurofibrillary tangles and senile plaques in aged bears. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1988;47:629–41.
 36. Roertgen KE, Parisi JE, Clark HB, Barnes DL, O'Brien TD, Johnson KH. A beta-associated cerebral angiopathy and senile plaques with neurofibrillary tangles and cerebral hemorrhage in an aged wolverine (*Gulo gulo*). *Neurobiol Aging*. 1996;17:243–7.
 37. Linnaeus C. *Sistema naturae per regna tria naturae, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis*. Laurentii Salvii. 1758.
 38. Montenegro R, Estrada N, Maulini L, Murialdo R. *Biología evolutiva*. Córdoba, Argentina: EA Ediciones; 2001.
 39. Wiley AS. *Medical anthropology: a biocultural approach*. University of Southern California; 2008.
 40. Jerison HJ. The theory of encephalization. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;299:146–60.
 41. Sarnat HB, Nestky MG. *Evolution of the nervous system*. Oxford University Press London; 1974.
 42. Rilling JK, Insel TR. Differential expansion of neural projection systems in primate brain evolution. *Neuroreport*. 1999;10:1453–9.
 43. Rilling JK, Insel TR. The primate neocortex in comparative perspective using magnetic resonance imaging. *J Hum Evol*. 1999;37:191–223.
 44. Schoenemann PT, Sheehan MJ, Glotzer LD. Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat Neurosci*. 2005;8:242–52.
 45. Buřill E, Blesa R. Enfermedad de Alzheimer y evolución cerebral: ¿es la enfermedad de Alzheimer un ejemplo de pleiotropía antagónica? *Rev Neurol*. 2006;42:25–35.
 46. Oró JJ. Evolution of the brain from behavior to consciousness in 3,4 billion years. *Neurosurgery*. 2004;54:1287–96.
 47. Dunbar RI, Shultz S. Understanding primate brain evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362:649–58.
 48. Deane RO, Isler K, Burkart J, van Schaik C. Overall brain size, and not encephalization quotient, best predicts cognitive ability across non-human primates. *Brain Behav Evol*. 2007;70:115–24.
 49. Barton RA. Evolutionary specialization in mammalian cortical structure. *J Evol Biol*. 2007;20:1504–11.
 50. Sherwood CC, Subiaul F, Zawidzki TW. A natural history of the human mind: tracing evolutionary changes in brain and cognition. *J Anat*. 2008;212:426–54.
 51. Bons N, Rieger F, Prudhomme D, Fisher A, Krause K-H. *Microcebus murinus*: a useful primate model for human cerebral aging and Alzheimer's disease? *Genes, Brain and Behavior*. 2006;5:120–30.
 52. Voytko ML. Nonhuman Primates as Models for Aging and Alzheimer's Disease. *Laboratory Animal Science*. 1998;48:611–7.
 53. Gearing M, Tigges J, Mori H, Mirra S. Abeta40 is a major form of beta-amyloid in nonhuman primates. *Neurobiol Aging*. 1996;17:903–8.
 54. Voytko ML, Tinker GP. Cognitive function and its neural mechanism in nonhuman primate models of aging, Alzheimer's diseases, and menopause. *Frontiers in Bioscience*. 2004;9:1899–914.
 55. Pawlik M, Fuchs E, Walker LC, Levy E. Primate-like amyloid-beta sequence but no cerebral amyloidosis in aged tree shrews. *Neurobiol Aging*. 1999;20:47–51.
 56. Silhol S, Calenda A, Jallageas V, Mestre-Frances N, Bellis M, Bons N. Beta-Amyloid protein precursor in *Microcebus murinus*: genotyping and brain localization. *Neurobiol Dis*. 1996;3:169–82.
 57. Giannakopoulos P, Silhol S, Jallageas V, Mallet J, Bons N, Bouras C, et al. Quantitative analysis of tau protein-immunoreactive accumulations and beta amyloid protein deposits in the cerebral cortex of the mouse lemur, *Microcebus murinus*. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1997;94:131–9.
 58. Bachevalier J, Landis LS, Walker LC, Brickson M, Mishkin M, Price DL, et al. Aged monkeys exhibit behavioral deficits indicative of widespread cerebral dysfunction. *Neurobiol Aging*. 1991;12:99–111.
 59. Uno H, Walker LC. The age of biosenescence and the incidence of cerebral beta-amyloidosis in aged captive rhesus monkeys. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;695:232–5.
 60. Rawlins RG, Kessler MJ, editores. *The Cayo Santiago macaques. History, behavior and biology*. Albany, NY: State University of New York Press; 1986.
 61. McGuire MT. The St Kitts vervet (*cercopithecus aethiops*). *J Med Primatol*. 1974;3:285–97.
 62. Rosen RD. Lie of the Jungle. *Washington Post Magazine*; 7 december 2008.
 63. Palmour RM, Mulligan J, Howbert JJ, Ervin F. Of monkeys and men: vervets and the genetics of human-like behaviors. *Am J Hum Genet*. 1997;61:481–8.
 64. Lemere CA, Beierschmitt A, Iglesias M, Spooner ET, Bloom JK, Leverone JF, et al. Alzheimer's disease abeta vaccine reduces central nervous system abeta levels in a non-human primate, the Caribbean vervet. *Am J Pathol*. 2004;165:83–97.
 65. Bons N, Mestre N, Ritchie K, Petter A, Podlisny M, Selkoe D. Identification of amyloid beta protein in the brain of the small, short-lived lemurian primate *Microcebus murinus*. *Neurobiol Aging*. 1994;15:215–20.

66. Bartus RT, Dean 3rd RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217:408–14.
67. Masliah E, Crews L, Hansen L. Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9:91–9.
68. Terry RD. Alzheimer's disease and the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006;19:125–8.
69. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging cerebral cortex. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:41–57.
70. Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Giorgetti B, Grossi Y, Baliotti M, Casoli T, et al. Alterations of synaptic turnover rate in aging may trigger senile plaque formation and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1096:128–37.
71. Giannakopoulos P, Kövari E, Gold G, von Gunten A, Hof PR, Bouras C. Pathological substrates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:20–9.
72. Geula C, Nagykerly N, Nicholas A, Wu CK. Cholinergic neuronal and axonal abnormalities are present early in aging and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:309–18.
73. Brizee KR, Ordy JM, Bartus RT. Localization of cellular changes within multimodal sensory regions in aged monkey brain: possible implications for aged-related cognitive loss. *Neurobiol Aging*. 1980;1:45–52.
74. Peters A, Leahu D, Moss MB, McNally KJ. The effects of aging on area 46 of the frontal cortex of the *rhesus* monkey. *Cereb Cortex*. 1994;4:621–35.
75. Peters A. Structural changes in the normally aging cerebral cortex of primates. *Prog Brain Res*. 2002;136:455–65.
76. Vicent SL, Peters A, Tiggers J. Effects of aging on the neurons within area 17 of *rhesus* monkey cerebral cortex. *Anat Rec*. 1989;223:329–41.
77. Peters A, Moss MB, Sethares C. The effects of aging on layer 1 of primary visual cortex in the *rhesus* monkey. *Cereb Cortex*. 2001;11:93–103.
78. Keuler JI, Luiten PG, Fuchs E. Preservation of hippocampal neuron numbers in aged *rhesus* monkeys. *Neurobiol Aging*. 2003;24:157–65.
79. Cruz L, Roe DL, Urbanc B, Inglis A, Stanley HE, Rosene DL. Age-related reduction in microcolumnar structure correlates with cognitive decline in ventral but not dorsal area 46 of the *rhesus* monkey. *Neuroscience*. 2009;158:1509–20.
80. Page TL, Einstein M, Duan H, He Y, Flores T, Rolshud D, et al. Morphological alterations in neurons forming corticocortical projections in the neocortex of aged Patas monkeys. *Neurosci Lett*. 2002;317:37–41.
81. Uemura E. Aged-related changes in the subiculum of *Maccaca mulatta*: synaptic density. *Exp Neurol*. 1985;87:403–11.
82. Uemura E. Aged-related changes in the subiculum of *Maccaca mulatta*: dendritic branching pattern. *Exp Neurol*. 1985;87:412–27.
83. Uemura E. Aged-related changes in the prefrontal cortex of *Maccaca mulatta*: synaptic density. *Exp Neurol*. 1980;69:164–72.
84. Cupp CJ, Uemura E. Aged-related changes in prefrontal cortex of *Maccaca mulatta*: quantitative analysis of dendritic branching patterns. *Exp Neurol*. 1980;69:143–63.
85. Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Giorgetti B, Grossi Y, Baliotti M, et al. Synaptic pathology in the brain cortex of old monkeys as an early alteration in senile plaque formation. *Rejuvenation Res*. 2006;9:85–8.
86. Peters A, Sethares C, Luebke JI. Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2008;152:970–81.
87. Dumitriu D, Hao J, Hara Y, Kaufmann J, Janssen WG, Lou W, et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J Neurosci*. 2010;30:7507–15.
88. Duan H, Wearne SL, Rocher AB, Macedo A, Morrison JH, Hof PR. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex*. 2003;13:950–61.
89. Voytko ML, Sukhov RR, Walker LC, Breckler SJ, Price DL, Koliatsos VE. Neuronal number and size are preserved in the nucleus basalis of aged *rhesus* monkeys. *Dementia*. 1995;6:131–41.
90. Rosene DL. Comparing aged-related changes in the basal forebrain and hippocampus of the *rhesus* monkey. *Neurobiol Aging*. 1993;14:669–70.
91. Stroessner-Johnson HM, Rapp PR, Amaral DG. Cholinergic cell loss and hypertrophy in the medial septal nucleus of the behaviorally characterized aged *rhesus* monkey. *Journal of Neuroscience*. 1992;12:1936–44.
92. Kemper TL. The relationship of cerebral cortical changes to nuclei in the brainstem. *Neurobiol Aging*. 1993;14:659–60.
93. Downs JL, Dunn MR, Borok E, Shanabrough M, Horvath TL, Kohama SG, Urbanski HF. Orexin neuronal changes in the *locus coeruleus* of the aging *rhesus* macaque. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1286–95.
94. Sandell JH, Peters A. Disrupted myelin and axon loss in the anterior commissure of the aged *rhesus* monkey. *J Comp Neurol*. 2003;466:14–30.
95. Price DL, Martin LJ, Sisodia SS, Wagster MV, Koo EH, Walker LC, et al. Aged non-human primates: an animal model of age-associated neurodegenerative disease. *Brain Pathol*. 1991;1:287–96.
96. Walker LC. Animal models of cerebral beta-amyloid angiopathy. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;25:70–84.
97. Uno H. Aged-related pathology and biosenescent markers in captive *rhesus* macaques. *Age*. 1997;20:1–13.
98. Gearing M, Rebeck GW, Hyman BT, Tigges J, Mirra SS. Neuropathology and apolipoprotein E profile of aging chimpanzees: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:9382–6.
99. Poduri A, Gearing M, Rebeck GW, Mirra SS, Tigges J, Hyman BT. Apolipoprotein E4 and beta amyloid in senile plaques and cerebral blood vessels of aged *rhesus* monkeys. *Am J Pathol*. 1994;144:1183–7.
100. Calenda A, Mestre-Frances N, Czech C, Pradier L, Petter A, Perret M, et al. Cloning of the presenilin 2 cDNA and its distribution in brain of the primate, *Microcebus murinus*: coexpression with betaAPP and Tau proteins. *Neurobiol Dis*. 1998;5:323–33.
101. Gearing M, Tigges J, Mori H, Mirra SS. beta-Amyloid (A beta) deposition in the brains of aged orangutans. *Neurobiol Aging*. 1997;18:139–46.
102. Lemere CA, Oh J, Stanish HA, Peng Y, Pepivani I, Fagan AM, et al. Cerebral amyloid-beta protein accumulation with aging in cotton-top tamarins: a model of early Alzheimer's disease? *Rejuvenation Res*. 2008;11:321–32.
103. Maclean CJ, Baker HF, Ridley RM, Mori H. Naturally occurring and experimentally induced beta-amyloid deposits in the brains of marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Neural Transm*. 2000;107:799–814.
104. Ridley RM, Baker HF, Windle CP, Cummings RM. Very long term studies of the seeding of beta-amyloidosis in primates. *J Neural Transm*. 2006;113:1243–51.
105. Rosen RF, Farberg AS, Gearing M, Dooyema J, Long PM, Anderson DC, et al. Tauopathy with paired helical filaments in an aged chimpanzee. *J Comp Neurol*. 2008;509:259–70.
106. Oikawa N, Kimura N, Yanagisawa K. Alzheimer-type tau pathology in advanced aged nonhuman primate brains harboring substantial amyloid deposition. *Brain Res*. 2010;1315:137–49.
107. Shah P, Lal N, Leung E, Traul DE, Gonzalo-Ruiz A, Geula C. Neuronal and axonal loss are selectively linked to fibrillar

- amyloid- β within plaques of the aged primate cerebral cortex. *Am J Pathol.* 2010;177:325–33.
108. Fukumoto H, Rosene DL, Moss MB, Raju S, Hyman BT, Irizarry MC. Beta-secretase activity increases with aging in human, monkey, and mouse brain. *Am J Pathol.* 2004;164:719–25.
 109. Johnstone EM, Chaney MO, Norris FH, Pascual R, Little SP. Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. *Brain Res Mol Brain Res.* 1991;10:299–305.
 110. Sani S, Traul D, Klink A, Niaraki N, Gonzalo-Ruiz A, Wu CK, et al. Distribution, progression and chemical composition of cortical amyloid-beta deposits in aged *rhesus* monkeys: similarities to the human. *Acta Neuropathol (Berl).* 2003;105:145–56.
 111. Nakamura S, Nakayama H, Goto N, Ono F, Sakakibara I, Yoshikawa Y. Histopathological studies of senile plaques and cerebral amyloidosis in cynomolgus monkeys. *J Med Primatol.* 1998;27:244–52.
 112. Kimura N, Tanemura K, Nakamura S, Takashima A, Ono F, Sakakibara I, et al. Age-related changes of Alzheimer's disease-associated proteins in cynomolgus monkey brains. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;310:303–11.
 113. Voytko ML. Impairments in acquisition and reversal of two-choice discriminations by aged *Rhesus* monkeys. *Neurobiol Aging.* 1999;20:617–27.
 114. Botwinick J. *Aging and Behavior.* New York: Springer Publishing Co; 1978.
 115. Medin DL. Form perception and pattern reproduction in monkeys. *J Comp Physiol Psychol.* 1969;68:412–9.
 116. Bartus RT, Fleming D, Johnson HR. Aging in the rhesus monkey: debilitating effects on short-term memory. *J Gerontol.* 1978;33:858–71.
 117. Mariott JG, Abelson JS. Age differences in short-term memory of test-sophisticated *rhesus* monkeys. *Age.* 1980;3:7–9.
 118. Rapp PR, Amaral DG. Evidence for task-dependent memory dysfunction in the aged monkey. *J Neurosci.* 1989;9:3568–76.
 119. Flicker C, Bartus RT, Crook TH, Ferris SH. Effects of aging and dementia upon recent visuospatial memory. *Neurobiol Aging.* 1984;5:275–83.
 120. Davis RT, Bennett CA, Weisenburger WP. Repeated measurements of forgetting by rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Percept Mot Skills.* 1982;55:703–9.
 121. West RL, Crook TH, Barron KL. Everyday memory performance across the life span: effects of age and noncognitive individual differences. *Psychol Aging.* 1992;7:72–82.
 122. Craik FIM, Byrd M, Swanson JM. Patterns of memory loss in three elderly samples. *Psychol Aging.* 1987;2:79–86.
 123. Zelinski EM, Gilewski MJ, Scobie KW. Individual differences in cross-sectional and 3-year longitudinal memory performance across the adult life span. *Psychol Aging.* 1993;8:176–86.
 124. Morse CK. Does variability increase with age? An archival study of cognitive measures. *Psychol Aging.* 1993;8:156–64.