



**CARACTERÍSTICAS GENERALES E INMUNOLÓGICAS DE *AOTUS SP.* Y SU
IMPORTANCIA COMO MODELO ANIMAL NO HUMANO
-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA-**

Laura Sofía Serrano Medina

Yeniffer Katherine Suarez Ferro

Trabajo de grado para optar al título de Bacteriólogo y Laboratorista Clínico

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá D.C. Junio de 2019



**CARACTERÍSTICAS GENERALES E INMUNOLÓGICAS DE *AOTUS SP.* Y SU
IMPORTANCIA COMO MODELO ANIMAL NO HUMANO
-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA-**

Laura Sofía Serrano Medina

Yeniffer Katherine Suarez Ferro

Asesora interna

Edith del Carmen Hernández Rojas, MSc.

Docente Investigadora

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá D.C. Junio de 2019

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado primeramente a Dios, a mis padres y mi familia que han sido testigos de todo el proceso, mi novio, quien me ha acompañado durante todo este tiempo, mis docentes, a Laura Sofía Serrano Medina, quien ha sido mi compañera y amiga de universidad y de vida, a cada una de las personas que han hecho parte de este proceso, contribuyendo a mi formación personal y profesional.

Yeniffer Katherine Suárez Ferro

Este trabajo está dedicado a todas aquellas personas que estuvieron apoyándonos y dándonos ánimos y alientos para perseverar, a mi familia que fue testigo de todo el proceso, a los profesores que nos guiaron, a mi equipo de voleibol y a mi compañera desde el principio de la historia en la universidad y actualmente de vida Yeniffer Katherine Suárez Ferro que me ha enseñado grandes cosas tanto profesional, como personalmente.

Laura Sofia Serrano Medina

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestra alma máter, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, por ser la institución que nos formó profesional e integralmente. Al grupo de investigación, ECZA que nos permitió empezar como semilleros de investigación, a la docente investigadora Edith del Carmen Hernández Rojas, quien fue nuestra asesora durante el desarrollo de este trabajo, y demás docentes que compartieron sus conocimientos con nosotras en el transcurso de la carrera. A nuestros padres y seres queridos, que han sido el motor de nuestras vidas, para ir tras este sueño que hoy se hace realidad.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. General	14
2.2. Específicos	14
3. MARCO TEÓRICO	15
3.1. Clasificación taxonómica	15
3.2. Características de <i>Aotus sp.</i>	16
3.2.2. Distribución Geográfica.	19
3.2.3. Socialización.	19
3.3. Citogenética:	20
3.4. Cariotipos identificados en Colombia	21
3.5. Aspectos inmunológicos	27
3.5.1. Citoquinas.	29
3.5.2. HLA.	31
3.6. Historia de la experimentación en animales	37
3.7. Estudios experimentales en <i>Aotus sp.</i>	40
3.7.1. Malaria en <i>Aotus sp.</i>	41
3.7.2. Dengue en <i>Aotus sp.</i>	42
3.7.3. Zika virus en <i>Aotus sp.</i>	43
3.7.4. Enfermedades gastrointestinales en <i>Aotus sp.</i>	43
3.8. Vacunas y mecanismo de acción.	44
3.9. <i>Aotus sp.</i> y su importancia en la creación de vacunas.	44
4. METODOLOGÍA	48
4.1. Tipo de investigación	48
4.2. Procedimientos	48
4.2.1. Búsqueda de la Información.	48
4.2.2. Selección de Documentos.	48
4.2.3. Elaboración de base de datos.	49
4.2.4. Análisis de la Información.	49

5. RESULTADOS	50
5.1. Descripción de <i>Aotus sp.</i>	50
5.2. Año de publicación.	50
5.4. Tipo de publicación.	52
5.5. Distribución por tema.	53
5.6. País de publicación.	54
5.7. Especies de <i>Aotus sp.</i> encontrados en Colombia.	55
5.8. Aspectos inmunológicos.	56
5.8.1. Comparación entre el sistema inmune de <i>Aotus sp.</i> y el ser humano.	57
5.9. Comparación entre cariotipo humano y <i>Aotus sp.</i> presentes en Colombia.	59
5.10. Usos en general del mono <i>Aotus sp.</i>	61
5.11. <i>Aotus sp.</i> en el uso de vacunas y/o tratamientos.	62
5.12. Ventajas y desventajas del uso de <i>Aotus sp.</i> como modelo animal.	63
6. DISCUSIÓN	66
7. CONCLUSIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mono <i>Aotus nancymaae</i> , clasificado como cuello rojo.....	16
Figura 2. Bando cromosómico de <i>Aotus sp.</i> realizado por Giraldo y colaboradores.....	24
Figura 3. Distribución de cariomorfos alrededor de Colombia.....	25
Figura 4. <i>Aotus sp.</i> nunca antes visto encontrado en Quindío denominado Cariomorfo 9 (2n=50).....	26
Figura 5. Vista de la localización del sistema HLA en el brazo corto del cromosoma 6.....	32
Figura 6. Genes de la región HLA de clase I.....	33
Figura 7. Comparación de la región genómica del CMH clase I en vertebrados.....	35
Figura 8. Mecanismo de acción de las vacunas en el organismo.....	44
Figura 9. Cantidad de artículos en la descripción de <i>Aotus sp.</i>	49
Figura 10. Distribución de las referencias por año de publicación.....	50
Figura 11. Clasificación de las referencias por el idioma en el que fue publicado.....	51
Figura 12. Distribución de las referencias por tipo de documento.....	52
Figura 13. Clasificación de las referencias según el tema que abarcan.....	53
Figura 14. Distribución de los artículos por país de publicación.....	54
Figura 15. Especies de <i>Aotus sp.</i> encontrados Colombia.....	55
Figura 16. Proteínas estudiadas es Aotus.....	56
Figura 17. Usos generales de <i>Aotus sp.</i> como modelo animal.....	61
Figura 18. <i>Aotus sp.</i> usado en el estudio de vacunas y tratamientos.....	61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Datos de los cariotipos reportados para <i>Aotus sp.</i> , según Torres.....	17
Tabla 2. Población de ejemplares seleccionados por Giraldo.....	21
Tabla 3. Especificaciones para clasificar las especies de <i>Aotus</i> de acuerdo al cariotipo según Giraldo et al.....	22
Tabla 4. Distribución de cariotipos por localización y sexo.....	22
Tabla 5. Cariotipos encontrados en Colombia, especie asociada y distribución geográfica.....	25
Tabla 6. Homología del sistema inmune, <i>Aotus sp.</i> vs humano.....	56
Tabla 7. Comparación entre cariotipo humano contra cariotipo de <i>Aotus sp.</i> y su lugar de procedencia.....	59
Tabla 8. Clasificación de los cromosomas en el humano de acuerdo a la ubicación del centrómero en comparación con el mono del género <i>Aotus sp.</i>	60
Tabla 9. Descripción de las ventajas y desventajas de <i>Aotus sp.</i> como modelo animal.....	62
Tabla 10. Usos científicos de las especies de animales de experimentación.....	63

RESUMEN

Aotus sp. es un primate no humano del nuevo mundo que se viene estudiando hace más de 50 años. Está dividido en 2 grandes grupos, los cuales son los primates de cuello rojo y de cuello gris, cada uno con sus especies asociadas específicamente; presentando diversidad cariomórfica entre sí, ya que, en los monos se han descrito 6 cariomorfos diferentes aproximadamente, mientras que el humano sólo hay uno con 46 cromosomas.

Su presencia ha sido percibida en países latinoamericanos, especialmente en Sur América. En Colombia se han reportado hasta el momento siete especies, considerando las más relevantes *A. griseimembra*, *A. nancymae*, *A. vociferans* y *A. lemurinos*, distribuidas por distintas regiones del país. Cabe resaltar que el país, es considerado el máximo representante en investigación sobre los ejemplares frente a otros países suramericanos.

Sus características han llamado la atención ya que, de acuerdo a investigaciones, dichos ejemplares comparten gran homología con los humanos a nivel inmunológico, sobre todo en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) como respuesta a distintas enfermedades. Entre ellas se encuentran el Dengue, Zika, Hepatitis C, entre otras, y su mayor representante, la malaria. Ésta última, ha sido la candidata de preferencia para pruebas de vacunas, con el objetivo de contrarrestar la enfermedad y es la que ha permitido designar el *Aotus sp.* como modelo ideal para validar resultados posiblemente extrapolables a humanos.

Todas estas características han hecho de *Aotus sp.* un animal de gran interés para los científicos, contemplando sus cualidades como modelo experimental, para brindar mayores aportes a la ciencia.

Palabras clave: Modelo experimental, *Aotus sp.*, cariotipos, CMH, Vacunas.

1. INTRODUCCIÓN

En la búsqueda de actualizar y reunir en un mismo documento la información que a los primates refiere, se realizó un compendio de información sobre investigaciones publicadas entre los años 1970 - 2019, que han aportado de manera significativa en el avance en cuanto a descripción del mono del género *Aotus sp*, contemplando hábitat, características fenotípicas y genotípicas y comportamiento, Además, experimentación para diagnósticos, tratamientos, evaluación de la respuesta a vacunas o estímulos biológicos, entre otros.

Los animales de laboratorio se consideran elementos indispensables en las ciencias biomédicas, pues su uso está relacionado con causas, prevención, diagnóstico y tratamientos de distintas enfermedades que pueden ser transmisibles o no transmisibles, no solo de humanos, sino de otras especies. Por otro lado, hacen grandes aportes a la docencia investigativa, producción y control de medicamentos, vacunas, alimentos y otros. No obstante, para que los investigadores puedan hacer uso de ellos en el laboratorio, deben verificar estabilidad, pureza, estandarización, características genéticas y demás variables que puedan interferir en el animal y por ende en sus resultados, manteniendo el bienestar del mismo¹.

Desde la antigüedad hasta la fecha, estas investigaciones han realizado grandes aportes a la ciencia. Inicialmente los modelos animales de diversas especies se usaron para descubrir y conocer la forma de los órganos del cuerpo o su distribución en el mismo, además de su funcionamiento a nivel sistémico.

Dentro de éstas, se han incluido para el desarrollo científico perros, gatos, ratones, conejos, aves, primates no humanos, entre otros, siendo los últimos, quienes presentan una gran proximidad filogenética con la especie humana^{1,2}.

Navarro et al¹, afirma que:

“Los primates no humanos presentan una gran proximidad filogenética con la especie humana, lo que se refleja, a título de ejemplo, en que las Apo AIV y C-III del macaco y del hombre son semejantes en un 87% de sus aminoácidos, y para la Apo A-II la semejanza alcanza hasta el 94%. Debido a esta alta similitud genética entre ambas especies, presentan una considerable similitud fisiológica y comparten, por tanto, la susceptibilidad a las mismas enfermedades”.

Los monos del género *Aotus sp*, también conocido como mono búho, mono de la noche, mono nocturno, buri- buri, marteja, martica, sorbe humo, entre otros. se utilizan para estudiar los principalmente los tipos parasitosis a causa de hemoparásitos como *Plasmodium sp*. causante de malaria, u otros a quienes se les atribuye enfermedades como leishmaniasis, y esquistosomiasis. Sin embargo, también se han estudiado en ellos patologías como hepatitis, tuberculosis e infecciones entéricas, siendo modelos óptimos debido a su susceptibilidad a la infección, lo que facilita la evaluación de vacunas y medicamentos para tratar y controlar dichas enfermedades. Cabe resaltar que todo esto es posible, gracias a una detallada descripción de su comportamiento inmunológico, genético, social, entre otros, permitiendo establecer dichos resultados³⁻¹⁰.

2. OBJETIVOS

2.1. General

Realizar una revisión de literatura en el periodo comprendido desde 1971-2019 acerca de las características generales, genéticas e inmunológicas de *Aotus sp.* reconociendo su importancia como modelo animal primate no humano.

2.2. Específicos

- Identificar las características principales de los monos del género *Aotus sp.* tanto fenotípicas como genotípicas, hábitat y distribución geográfica.
- Revisar los aspectos inmunológicos estudiados en el género *Aotus sp.* y su implicación en investigación biomédica.
- Realizar un paralelo entre características inmunológicas estudiadas en *Aotus sp.* y lo reportado en humano con el fin de establecer comparaciones y diferencias que permitan entender la importancia de *Aotus sp.* como modelo experimental.

3. MARCO TEÓRICO

El género *Aotus sp.* es un conjunto de primates neotropicales, llamado así porque su nombre común se deriva del latín “A” que significa (sin), más “otis” que significa (orejas), puesto que su abundante pelaje y distribución hace creer que carece de ellas. Sin embargo, recibe otros nombres más comunes como: Mono nocturno, martica, martejas, mono búho, entre otros¹¹.

3.1. Clasificación taxonómica

Es la ciencia que distribuye la biología para ordenar de forma sistemática y jerarquizada los grupos de seres vivos. Asimismo, el género *Aotus sp.* se incluye en la siguiente clasificación¹².

- Reino: Animalia.
- Filo: Chordata.
- Clase: Mammalia.
- Orden: Primates.
- Suborden: Haplorrhini.
- Infraorden: Simiiforme.
- Parvorden: Platyrrhini.
- Familia: Aotidae.
- Género: *Aotus*.
- Especies: *A. azarae*, *A. herskovitzi*, *A. lemurinos*, *A. miconax*, *A. nancymae*, *A. nigriceps*, *A. trivirgatus*, *A. vociferans*, *A. zonalis*, *A. griseimembra*, *A. jorgehernandezii*, *A. brumbacki*³.

3.2. Características de *Aotus sp.*

Es caracterizado por tener ojos cafés y de gran tamaño, que utilizan para desenvolverse en la noche dado por el gen PER1, pues su agudeza visual con luz disminuida se encuentra muy desarrollada, aun cuando su visión a color no es la mejor. Además, cuentan con un tamaño medio aproximado entre 24 y 47 cm, su peso corporal oscila entre 700 y 1100 g, cabeza redondeada, hocico no prominente y pequeñas orejas que se ocultan entre su pelo. Cabe resaltar que mantienen movimiento cuadrúpedo. Tanto hembras como machos presentan gran similitud en las características mencionadas anteriormente, por lo tanto, no es fácil la diferenciación entre hembras y machos, pues no se encontraron datos significativos para hacer dicha disociación. su ciclo estral se presenta en promedio de 22 ± 3 días (Figura 1)^{3,4,13-}

16



Figura 1. Mono *Aotus nancymae*, clasificado como cuello rojo³.

La primera descripción acerca de la existencia de una nueva especie animal en las selvas americanas se realizó en 1811, por el naturalista Alexander von Humboldt, donde se le denominó inicialmente con el nombre de *Aotes*. Actualmente este mamífero recibe el nombre de *Aotus sp.* Desde un principio la clasificación ha sido dispendiosa por sus diversos patrones

morfológicos, cariotipos moleculares, citogenéticos, entre otros. No obstante, Hershkovitz, en estudios posteriores determinó que existen nueve especies clasificadas en dos grupos generales, distribuidos así por sus características fenotípicas y la susceptibilidad a la malaria. Primeramente, se encuentran las poblaciones de cuello rojo ubicados al sur de la Amazonia, distinguidas por poseer un pelaje de coloración rojo a anaranjado alrededor del cuello, aquí se incluyen: *A. miconax*, *A. nancymae*, *A. nigriceps* y *A. azarae* con sus subespecies. Segundamente, están las poblaciones de cuello gris que habitan al norte de la Amazonía y se caracterizan por presentar un pelaje de coloración grisácea en las áreas ventral y lateral del cuello, además de ser susceptibles a la malaria. Dentro de este se engloban: *A. lemurinus* con sus subespecies, *A. herskovitzi*, *A. trivirgatus* y *A. vociferans*^{3,5,17,18}. Según Torres y colaboradores¹⁹, los parámetros que se han tenido en cuenta para clasificar los cariotipos de los especímenes en las diferentes investigaciones hasta la actualidad, son los que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Datos de los cariotipos reportados para *Aotus sp.*, según Torres et al¹⁹.

Especies de <i>Aotus sp.</i>	De acuerdo a Hershkovitz (1983) <i>Aotus sp.</i>	Fe	2n	KR	K	País de origen
	<i>A. lemurinus lemurinus</i>	B (Cuello gris)	55-56	1	VIII	Panamá
					IX	
<i>A. trivirgatus griseimembra</i>	<i>A. trivirgatus griseimembra</i>	B (Cuello gris)	54-52	2	II a	Colombia
					IV	
<i>A. trivirgatus</i>	<i>A. brumbacki</i>	B (Cuello gris)	50	6		Colombia
<i>A. trivirgatus vociferans</i>	<i>A. trivirgatus vociferans</i>	B (Cuello gris)	46	7	V	Colombia
			48-46		X	Perú
					XI	Brasil
<i>A. Hershkovitzi</i>		A (Cuello Rojo)	58	8h		Colombia

A. sp			50	2h		
A. trivigatus trivigatus	<i>A. nancymae</i>		54	3	I	
A. trivigatus nigriceps	<i>A. nigriceps</i>	C (Cuello Rojo)	52/51	4	VII	Perú
A. trivigatus azarae	<i>A. azarae boliviensis</i>	D (Cuello Rojo)	50/49	5	VI	Bolivia
A. trivigatus Azarae	<i>A. azarae azarae</i>	D (Cuello Rojo)	50/49			Argentina
	<i>A. infalatus</i>	D (Cuello Rojo)	50/49			Brasil
	<i>A. (Rondonia)</i>	D (Cuello Rojo)	50/49			Brasil
A. trivigatus			50-54			

Fe, fenotipo definido por Ma et al (1976)
 2n, número diploide
 KR, cariomorfo denominado por Reumer y De Boer [1980].
 K, denominación cariotípica definida por Ma et al [1976].

3.2.1. Hábitat.

Habitaban los bosques tropicales primarios, secundarios y remanentes, matorrales caducifolios estacionales, bosques secos subtropicales y bosques de galería. *Aotus sp.* permanece en un ambiente nocturno, además, posee un amplio rango de tolerancia térmica lo que le permite estar distribuido en América, principalmente en Colombia, Perú, Ecuador y Brasil, a ello se atribuye que se llamen primates neotropicales^{3,20}.

Para la obtención de animales en buenas condiciones, que cumplan con los requisitos para investigaciones biomédicas, se debe tener una estructura y organización adecuada, donde se incluya la selección de áreas de captura, facilidades logísticas, la participación de personal calificado, además de la aplicación de técnicas adecuadas para la captura y mantenimiento en el campo, para el transporte y para su posterior evolución en el laboratorio. Por esto es importante tener en cuenta que son fundamentales algunos factores como la aclimatación, la nutrición, los métodos de cría, el cuidado personal y el trato afectuoso para la adecuada conservación de estas criaturas^{21,22}.

3.2.2. Distribución Geográfica.

La distribución geográfica de la especie es muy variada. Sin embargo, coinciden en que la gran mayoría se encuentra en el centro y sur del continente americano. De acuerdo a Camargo⁵ y estudios previos para determinar su ubicación, las especies de cuello gris, están presentes en el norte del río Amazonas. A este grupo pertenecen 4 especies, dentro de las que se incluyen *Aotus lemurinus* con tres subespecies, (*Aotus lemurinus*, *Aotus lemurinus zonalis* y *Aotus lemurinus griseimembra*) *Aotus herskovitzi*, *Aotus trivirgatus*, *Aotus brumbacki*, y *Aotus vociferans*. Por otro lado, se ha encontrado que las especies de cuello rojo se ubican en la región sur del río Amazonas teniendo en su grupo *Aotus nancymae*, *Aotus miconax*, *Aotus azarae*, *Aotus nigriceps* y *Aotus infulatus*^{3,23,24}.

Los países en los cuáles se ha podido apreciar su existencia son Colombia, Venezuela, Panamá, Perú, Brasil, Ecuador, entre otros^{3,25}.

3.2.3. Socialización.

En la literatura se ha descrito que las especies pertenecientes a este género generalmente suelen agruparse en grupos pequeños basados principalmente en la formación de parejas monógamas, para alimentarse de frutos, de insectos, etc. Además, se ha dicho que mientras forrajea pueden compartir su hábitat con otras parejas^{26,27}.

Otro de los comportamientos mencionados en varios estudios corresponden a su amplia actividad en horas de la noche, ya que a medida que llega el amanecer empiezan a refugiarse nuevamente a esperar un ambiente nocturno, pues no les es muy agradable las oleadas de calor. No obstante, algunas de las especies que habitan en Argentina, son un poco más diurnos y se observó que los machos son los encargados de cuidar de sus crías todo el tiempo, solo cuando son recién nacidos, permiten que sus madres los alimenten por un par de

semanas, posteriormente, son ellos quienes se hacen cargo completamente de los monos bebés²⁶.

3.3. Citogenética:

En 1976 Ma²⁸ realizó un estudio en *Aotus* provenientes de Sudamérica, para el cual tomó una muestra de 330 monos. Allí, se reconocieron siete cariotipos enumerados desde el I al VII seguidos por su número diploide en paréntesis, clasificados así por la cantidad de cromosomas. Posteriormente, éstos se clasificaron en cuatro fenotipos diferenciados por el color en el pelaje y se nombraron en letras de la A a la D respectivamente. Los fenotipos A, C y D corresponden a los primates de cuello rojo, mientras que los correspondientes al fenotipo B pertenecen al grupo de cuello gris^{29,30}.

Para el fenotipo A se referenciaron los especímenes encontrados en Brasil, los cuales presentaron cariotipos que les permitieron incluirlos en el tipo designado como cariotipo I ($2n = 54$). En Colombia se clasificó con el fenotipo B y sus cariotipos fueron designados como II ($2n = 54$), III ($2n = 53$), IV ($2n = 52$) y V ($2n = 46$). En el caso del fenotipo C se incluyeron los monos provenientes de Perú con un cariotipo VII ($2n = 52$). Por último, para el fenotipo D, se tuvieron en cuenta monos provenientes de Bolivia, designados con cariotipo VI ($2n = 50$ machos; $2n = 49$ hembras)^{28,31}.

En 1981 Fong³². reporta nueve cariotipos diferentes en el género *Aotus*; donde, así mismo, sugiere un evento de subespeciación como resultado de la endogamia. Estos se logran distinguir por sus cariotipos, mientras que según la taxonomía no es posible identificarlos fácilmente.

En 1986, Giraldo y colaboradores³³ en su “Estudio citogenético de 288 *Aotus* colombianos”, muestran algunos antecedentes de la distribución de cariotipos para diferenciar las especies.

Sin embargo, aunque coinciden en los 4 grupos fenotípicos de la A a la D presentados por Ma²⁸ en 1976, aumenta la cantidad de cariotipos encontrados, como se muestra a continuación. Se presentan 10 cariotipos designados por números romanos así, KII, KIII, KIV y el KVIII, KE. Los cinco restantes presentan diferencias numéricas y estructurales, presentando este como un género monoespecífico, taxonómicamente hablando.

Adicionalmente, citan a Hershkovitz donde mencionan la clasificación hecha por él, que es equivalente a la presentada por Fong en 1981, mostrando los cariotipos de la siguiente manera: KI 2n=54; KII 2n=54; KIII 2n=53; KIV 2n=52; KV 2n=46; KVI 2n=50/49; KVII 2n=52/51; KVIII, 2n=55; KIX, 2n=56. variación en las proteínas séricas y susceptibilidad a la malaria³³.

3.4. Cariotipos identificados en Colombia

Giraldo et al³³. En su estudio exhibe la clasificación cariotípica y fenotípica de 288 ejemplares, tomados en 4 regiones del país, las cuales son San Marcos Sucre (Bajo San Jorge), San Marcos Sucre F1, Alto del Río Cusiana Boyacá y Río Negro Antioquia (Magdalena Medio), como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Población de ejemplares seleccionados por Giraldo et al³³.

REGIÓN	TOTAL
San Marcos, Sucre (Bajo San Jorge) (Adultos)	254
San Marcos, Sucre (F1 crías)	21
Alto del Río Cusiana, Boyacá	4
Río Negro, Antioquia (Magdalena Medio)	9
TOTAL ESTUDIADOS	288

En la tabla 3 se observa la asignación de especies del género de *Aotus* de acuerdo a los cariotipos, utilizados por Giraldo y colaboradores³³ para clasificar los 288 ejemplares del estudio.

Tabla 3. Especificaciones para clasificar las especies de *Aotus* de acuerdo al cariotipo según Giraldo et al³³.

ESPECIE	CARIOTIPO	CLASIFICACIÓN
<i>Aotus lemurinus</i>	2n = 55/56	(K VIII/ IX)
<i>Aotus lemurinus griseimembra</i>	2n = 52/53/54	(K II/III/ IV)
<i>Aotus brumbacki</i>	2n = 50	(K?)
<i>Aotus vociferans</i>	2n = 46	(K V)
<i>Aotus sp.</i>	2n = 58	(K X)

La tabla 4 presenta la totalidad de los monos en estudio, divididos en hembras y machos, además de exhibir la ubicación geográfica y los cariotipos específicos para cada uno, asociada con la figura 2, que se relaciona posteriormente³³.

Tabla 4. Distribución de cariotipos por localización y sexo en el estudio de Giraldo et al³³.

Cariotipo	2n	San Marcos (Bajo San Jorge)	Río Negro (Magdalena Medio)	Alto del Río Cusiana, Boyacá	F1 (Crías) San Marcos	TOTAL
K II	54, XX	39	3	0	3	111
	54, XY	60	2	0	4	
K III	53, XX	64	1	0	5	136
	53, XY	57	3	0	6	
K IV	52, XX	18	0	0	2	37

	52, XY	16	0	0	1	
K X	58,XX	0	0	2	0	4
	58, XY	0	0	2	0	
TOTAL		254	9	4	21	288

El cariotipo que se encuentra delimitado, corresponde a $2n=58$, el cual fue el más alto reportado para el grupo de estudio. De acuerdo a los autores, los 4 ejemplares pertenecientes a dicho conjunto, fueron incluidos en el cariotipo X (KX), manteniendo la secuencia modelo de Ma^{28,33}.

En cuanto al fenotipo, los monos provenientes de San Marcos Sucre (Adultos y crías) y los del Magdalena Medio, corresponden al grupo de “cuello gris” o Fenotipo B. Los ejemplares de cuello gris de acuerdo a sus características también los establecieron como “cuello gris” sin embargo, no hubo grupo fenotípico específico³³.

Se muestra en la figura 2 el bandedo cromosómico realizado por Giraldo y colaboradores, donde en la sección A el cariotipo KII $2n=54$ con bandas G, correspondiente a *Aotus lemurinus griseimembra*. Obsérvese la ausencia del cromosoma A1 y presencia de los pares B13, B14 marcados en el recuadro. en la figura 2B y 2C se aprecia el cariotipo KIII $2n=53$ con bandas G y R respectivamente, mostrando tres cromosomas no apareados (A1, B13 y B14) y reciben el mismo nombre del anterior. Mientras que en la figura 2D. se visualiza el cariotipo KIV de *A. l. griseimembra* en bandas G $2n=52$, se aprecia la presencia de un par homólogos A1 y la ausencia de los pares 7 y 8. Además, en la figura 2E muestra la fusión robertsoniana que se caracteriza la fusión de los cromosomas B13 y B14 para convertirse en A1. B13 es homólogo al Alq y el B14 al Alp. Por último, en la figura 2F se observa el cariotipo KX $2n=58$ en bandas G, clasificado como *Aotus sp*³³.

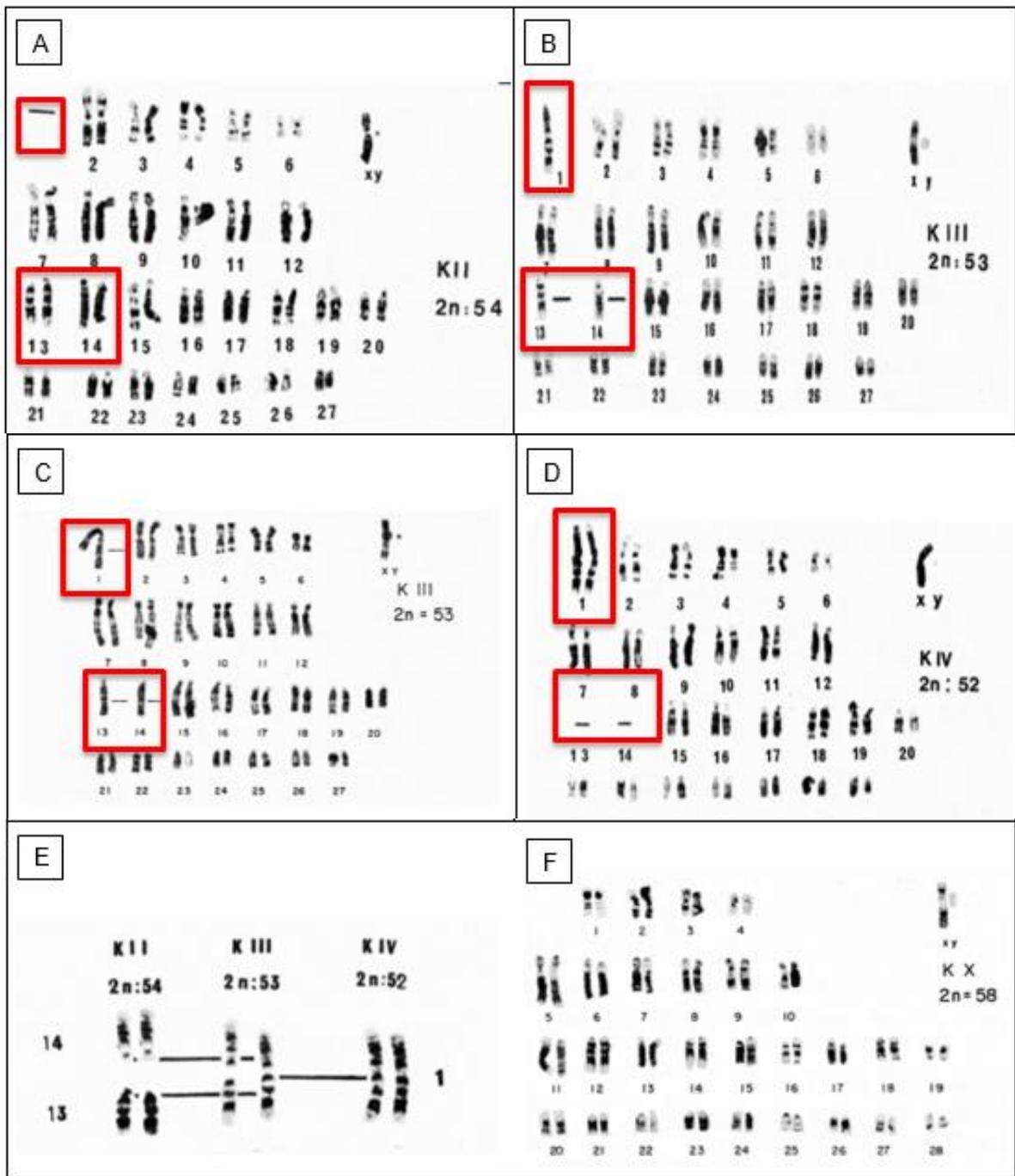


Figura 2. Bando cromosómico de *Aotus sp.* realizado por Giraldo y colaboradores³³.

En 1998 Torres et al¹⁹, identificaron ocho cariotipos alrededor de Colombia, en 35 especímenes estudiados, los cuales se distribuyeron en seis cariomorfos así: 2, 3, 6, 7, 8, 9 como se observan en la figura 3.



Figura 3. Distribución de cariomorfos alrededor de Colombia, figura modificada de¹⁹.

Las observaciones y determinaciones finales realizadas por los investigadores en el respectivo estudio, se muestra a continuación en la tabla 5, teniendo en cuenta aspectos de cariotipo, zona de hallazgo de los especímenes indicado con cada color (ver figura 3), y número de identificación asignado para cada región¹⁹.

Tabla 5. Cariotipos encontrados en Colombia, especie asociada y distribución geográfica^{19,33}.

No de identificación	Cariotipo	2n	Costa Atlántica	Amazonas	Meta	Caquetá	Boyacá	Quindío	Especie asociada
2	K II	54							<i>Aotus lemurinus griseimembra</i>
		53							
		52							

3	K III	54							<i>Aotus nancymae</i>
6	K VI	50							<i>Aotus brumbacki</i>
7	K VII	46, XY							<i>Aotus vociferans ?</i>
8	K VIII	58							<i>Aotus herskovitzi</i>
9	K IX	50, XY							Sin especie asociada

El recuadro que se observa de color amarillo bordeado con una línea azul oscura, corresponde a la descripción hecha para el cariomorfo 9 (figura 4), en la cual los autores refieren ausencia de antecedentes para su descripción, ya que no se había descrito anteriormente, y fue observado en un espécimen femenino de Quindío, el cual exhibe un número diploide de 50 cromosomas, con una constitución cromosómica diferente de todos los cariotipos *Aotus* publicados¹⁹.



Figura 4. *Aotus sp.* nunca antes visto encontrado en Quindío denominado Cariomorfo 9 $(2n=50)$ ¹⁹.

El cariotipo 8, señalado en el recuadro de color Púrpura, exhibe el número diploide más alto del género *Aotus* con $2n = 58$ cromosomas encontrado en cuatro especímenes de Boyacá

considerados *Aotus hershkovitzi*. Cabe resaltar, que ese resultado específicamente, es igual al presentado por Giraldo et al³³. en 1986, coincidiendo en cantidad de ejemplares estudiados y la región de elección de los primates para la investigación. Ver tabla 4¹⁹.

El cariomorfo 7 está asociado con *Aotus vociferans* ($2n=46$) y fue encontrado en la zona del Caquetá, mientras que en el Meta se encontró el cariomorfo 6 ($2n=50$) relacionado en *Aotus brumbacki*, El cariomorfo 3 ubicado en el Amazonas fue descrito con un número diploide de 54 cromosomas y ha sido unido a *Aotus nancymaae*. Por último, el cariomorfo 2 posee una particularidad, que está conformado por tres cantidades de cromosomas diferentes como lo son $2n=52$, $2n=53$ y $2n=54$ pertenecientes al género *Aotus lemurinus griseimembra*, distribuido a lo largo de la Costa Atlántica¹⁹.

Las observaciones y determinaciones finales realizadas por los investigadores en el respectivo estudio, expusieron los diversos cariomorfos, donde, en el cariomorfo 9 (figura 4), los autores refieren ausencia de antecedentes para su descripción, ya que no se había descrito anteriormente, y fue observado en un espécimen femenino de Quindío, el cual exhibe un número diploide de 50 cromosomas, con una constitución cromosómica diferente de todos los cariotipos *Aotus* publicados¹⁹.

3.5. Aspectos inmunológicos

El término inmunidad hace referencia a la protección frente a las enfermedades, especialmente, enfermedades infecciosas, producidas por diversos microorganismos (bacterias, hongos y/o parásitos). Del mismo modo, la respuesta inmunitaria hace alusión a una reacción conjunta y coordinada hacia los componentes de los microbios, así como a macromoléculas, proteínas, polisacáridos, pequeñas sustancias químicas o hacia elementos no infecciosos como los alérgenos, que son reconocidos como extraños, independientemente de

la consecuencia fisiológica o patológica de tal reacción; esta puede ir desde la protección del individuo ante la infección hasta provocar lesiones tisulares y enfermedad. En algunas situaciones, se puede desencadenar una respuesta inmunitaria por moléculas propias del cuerpo, a esto se le llama respuesta autoinmunitaria³⁴.

El sistema inmunológico es el encargado de proteger al organismo de diferentes agentes que lo puedan atacar, ya sean internos o externos. Para ello cuenta con un conjunto de mecanismos que identifican y eliminan agentes patógenos que puedan generar infecciones o patologías en el mismo³⁴.

Por otra parte, tiene la capacidad de diferenciar lo propio de lo ajeno. Es decir, permite conservar lo conocido para él y elimina todo aquello que considere agentes extraños. De esta manera, se describen 2 tipos de inmunidad³⁴:

- La inmunidad innata: Donde las moléculas receptoras pueden reconocer estructuras ajenas y desencadena un ataque directo sobre ellas³⁴.
- La inmunidad adaptativa: Es una respuesta más específica, la cual, requiere de la presentación antigénica, que es llevada a cabo por las células presentadoras de antígeno (CPA). Por ejemplo, el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Además, es la responsable de la memoria inmunológica³⁴.

Dentro del sistema inmunológico se han identificado diferentes células encargadas de enfrentar patologías y microorganismos que pueden atacar el organismo. Entre ellas encontramos los linfocitos T, que hacen parte del sistema inmune adaptativo y juegan un papel muy importante en la defensa del cuerpo, ya que, su acción principal está centrada en generar respuesta inmune celular frente a organismos microscópicos que se replican dentro de la célula, es decir, (microorganismos intracelulares), pues poseen receptores en su membrana

que les permiten identificar antígenos específicos. Gracias a ello, tiene la capacidad de activar células como macrófagos y Linfocitos B³⁵⁻³⁹.

Para que los linfocitos T puedan llevar a cabo su función, es necesaria la participación de proteínas especializadas que se encuentran en los locus 6 del cromosoma 6, denominado Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), pues este cuenta con moléculas que hacen parte de los ligandos que se unirán posteriormente a los receptores de las células T^{35,36,40}.

No obstante, contienen una proteína transmembranal llamada cadena z, la cual se encarga, del reconocimiento antigénico y de la transmisión de señales durante la activación. Es de las que primero se fosforila posteriormente a la estimulación a través del receptor y se sabe que es esencial en los primeros eventos de señalización^{41,42}.

Con base en estudios de investigación se determinó que, en los monos del nuevo mundo (*Aotus nancymae*), Las moléculas de la cadena z presentan una identidad del 95.5% y del 95.7% en las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, respectivamente, análoga a la del ser humano. Por tal motivo, se cree que la proteína presente en *Aotus* es completamente funcional y su activación en el proceso es similar al humano y así mismo, se puede decir que las moléculas involucradas en la respuesta inmune adaptativa se hallan conservadas⁴¹.

De acuerdo a lo anterior, empieza a tomar relevancia el estudio del sistema inmunológico de los primates, pues su gran similitud con el humano argumenta por qué puede ser útil para investigar, por ejemplo, la acción de vacunas frente a distintas enfermedades y su posible repercusión en el hombre⁴³.

3.5.1. Citoquinas.

En 1995, Villinger F y colaboradores⁴⁴, encontraron que al comparar primates no humanos (*Aotus sp.*) con el hombre, basados en los niveles de proteínas y ácido nucléico, las citoquinas

IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL- 12 alfa, IL-12 beta, IL-15, IFN-alfa, IFN-gamma y TNF-alfa muestran un porcentaje de homología, en un intervalo del 93 al 99%. Sin embargo, las mayores diferencias observadas entre las secuencias de citoquinas, están asociadas a la IL-1 alfa / beta, IL-2, IL-8, IFN-alfa, IFN-gamma e IL-12 beta⁴⁵.

En 2002 Hernández y colaboradores, afirmaron que, al comparar molecularmente el sistema inmunológico entre *Aotus sp.* y el humano, se encontró gran similitud en complejidad y estructura a nivel de la secuencia de aminoácidos en TCR- α , superando el 80% de similitud, también, TCR- β fue 77% idéntico a sus homólogos humanos, teniendo en cuenta, que la especie más asociada a dicho resultado fue *A. nancymae*³³.

Para que existan respuestas inmunitarias protectoras que requieren la producción de anticuerpos, es necesario contar con la presencia de linfocitos TH (TH 1 Y TH 2), los cuales son los encargados de producir de interleucinas u otras sustancias para activar la respuesta inmunitaria, como lo son (IL-2) (TNF) (IFN- γ) secretadas por linfocitos TH1 y (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) secretada por los linfocitos TH2⁴⁶.

La importancia de las citoquinas en el estudio de la utilización de *Aotus sp.* como modelo animal no humano está enfocado en establecer la correlación entre un perfil Th1 (IFN-g y TNF-b) / Th2 (IL-4 e IL-10) utilizadolas para diferenciar entre los mecanismos de inmunidad y así, entender el progreso, la patogenia de distintas enfermedades, teniendo como su mayor representante, la malaria, además de la protección contra dicha infección después de la vacunación^{45,46}.

El estudio anteriormente mencionado, arroja sus resultados basados no solamente en la secuencia de aminoácidos, sino también en la activación de la inmunidad por parte del organismo, mediante estas sustancias^{45,46}.

3.5.2. CMH.

El Complejo mayor de histocompatibilidad es una región de genes polimórficos, que expresan sus productos en la superficie de la mayoría de las células del organismo, cuya función es regular la respuesta del sistema inmune, especialmente la que está mediada por las células T, mediante la presentación de los péptidos para su reconocimiento. En el hombre se conoce como HLA, (Antígeno Leucocitario Humano)⁴⁷⁻⁴⁹.

EL descubrimiento del CMH, se dio gracias a la experimentación de trasplantes de piel en animales. Fue allí, donde se percibió que, al realizar un injerto entre animales de la misma especie había una mejor respuesta de aceptación del tejido por parte del organismo, cosa que fue contraria en el caso de animales de diversas especies. Lo anterior, fue asociado a participación de herencia de genes que intervenían en dichos resultados⁵⁰.

En los años 40, George Snell y colaboradores⁵⁰, produjeron cepas múridas endogámicas mediante cruces repetidos de hermanos. Los ratones endogámicos eran homocigotos en todos los loci génicos, es decir, expresaban sólo un alelo de cada gen, incluso en genes polimórficos y los ratones de las distintas cepas endogámicas, expresaban los mismos alelos.

El complejo mayor de Histocompatibilidad (CMH) codifica para proteínas de membrana de que presentan péptidos antigénicos a los receptores de células T (TcR) en forma codominante^{51,52}.

Las moléculas del CMH se dividen en clase I y clase II, ya que presentan divergencias en cuanto a funcionalidad y estructura (Figura 5)⁵³.

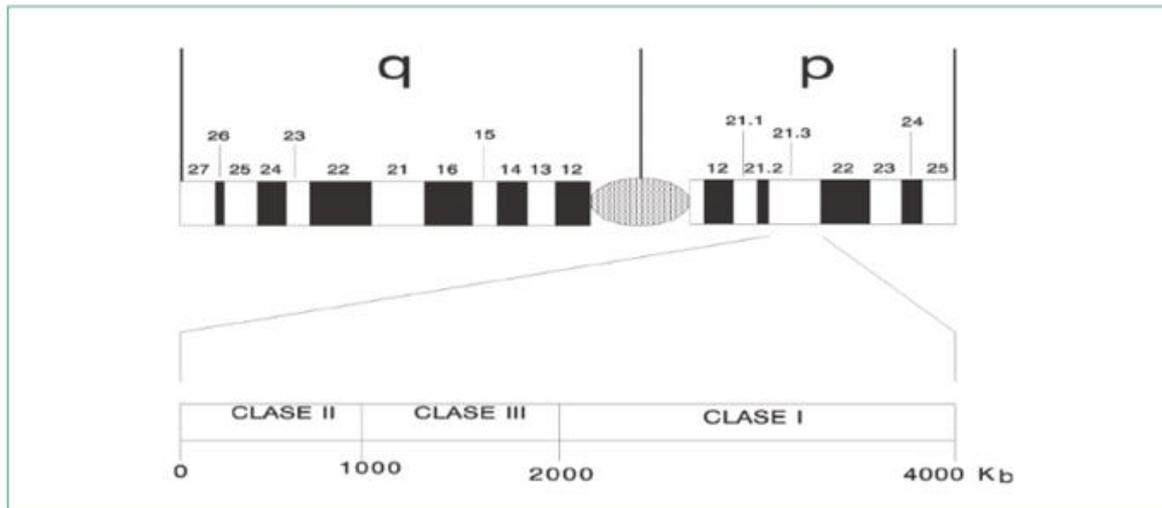


Figura 5. Vista de la localización del sistema HLA en el brazo corto del cromosoma 6⁴⁹.

La primera, se expresa en todas las células nucleadas y presenta antígenos a los linfocitos T citotóxicos (CD8) para activar la respuesta inmune celular, por lo tanto, todas estas células, actúan como presentadoras de antígenos por sí mismas. Se compone de una cadena transmembranal (cadena alfa) y una cadena no membranar llamada beta2-microglobulina. No obstante, la clase I, tiene unos subgrupos (Figura 6), relacionados a continuación⁵¹⁻⁵³:

- Genes HLA de clase Ia o “clásicos”: Dentro de este grupo se incluyen los genes HLA-A, -B y C. Son los primeros descritos dentro del sistema HLA. Codifican para glicoproteínas de membrana que se expresan en prácticamente todas las células del organismo⁵¹⁻⁵³.
- Genes HLA de clase Ib o “no clásicos”: aquí pertenecen HLA-E, -F y -G. Codifican para proteínas similares a las de los genes clásicos, pero su diferencia se haya en su limitada expresión tisular, su bajo polimorfismo y por su función aún poco conocida⁵¹⁻⁵³.

- Pseudogenes: Hasta ahora se han descrito cuatro pseudogenes nombrados como HLA-H, -J, -K y -L. Están situados en las proximidades de HLA-A. Se desconoce su función biológica. Sin embargo, Lugo en su publicación refiere que en este grupo también se incluyen HLA-P, -V, -T, -U, -W, -N, y -S⁵¹⁻⁵³.
- Genes truncados: Son los denominados HLA-16, -75, -80 y -90. Presentan homología con los genes de clase I en zonas extensas⁵¹⁻⁵³.
- Segmentos génicos: Son las secuencias más pequeñas y con un menor grado de homología con clase I. Aquí se incluyen HLA-17, -21, -30 y -81⁵¹⁻⁵³.

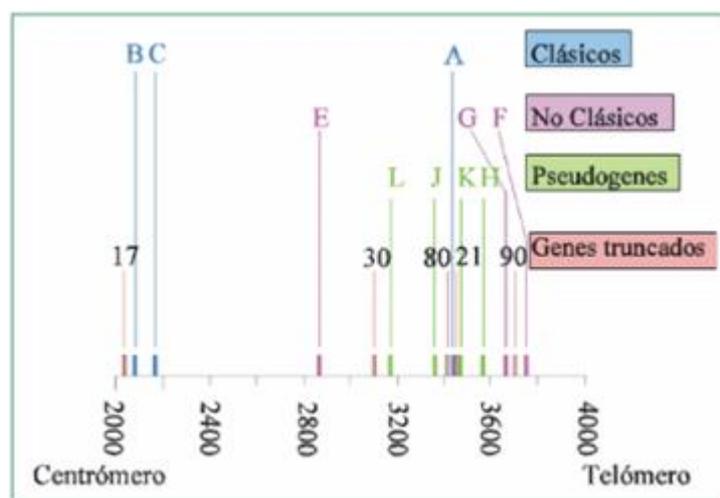


Figura 6. Genes de la región HLA de clase I⁴⁹.

La segunda, (CMH-II) es específica de las células presentadoras del antígeno como macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y linfocitos B, presentando antígenos peptídicos a los linfocitos T ayudadores CD4, activando así la respuesta inmune. Su composición está dada por 2 cadenas transmembranales, una cadena alfa y una cadena beta. Los genes de ésta se denominan con la letra “D”, y se divide en tres subregiones de

centrómero a telómero: HLA-DP, -DQ y DR. Cada subregión se compone a su vez de varios genes⁴⁸⁻⁵¹.

Según Lugo⁵³, el CMH existe únicamente en vertebrados mandibulados. Tras realizar varias comparaciones entre genomas de diferentes especies de vertebrados se ha observado un “complejo mosaico evolutivo” que consiste en nacimiento y muerte de genes. Este proceso se pudo percibir en anfibios, reptiles y aves, donde las tortugas presentan alrededor de 2 loci, en aves domésticas se presenta una contracción del CMH, hasta el punto de ser considerado como el mínimo posible (1 loci), y en perdices se identificaron hasta 8 loci de CMH-I. En cuanto a los mamíferos se destacó la pérdida de genes CMH-I no clásicos. Para los cerdos se presentaron re-arreglos cromosómicos, en los roedores se mostraron nuevas duplicaciones y en primates no humanos, se identificaron procesos de expansión y pseudogenización, duplicación, deleciones, fusiones, re-arreglos cromosómicos, entre otros. La figura 7 presenta la región genómica del CMH clase I, haciendo la comparación entre varios vertebrados. En color rojo se observan genes Marco, en color Azul oscuro, los genes propios de CMH-I transcritos.

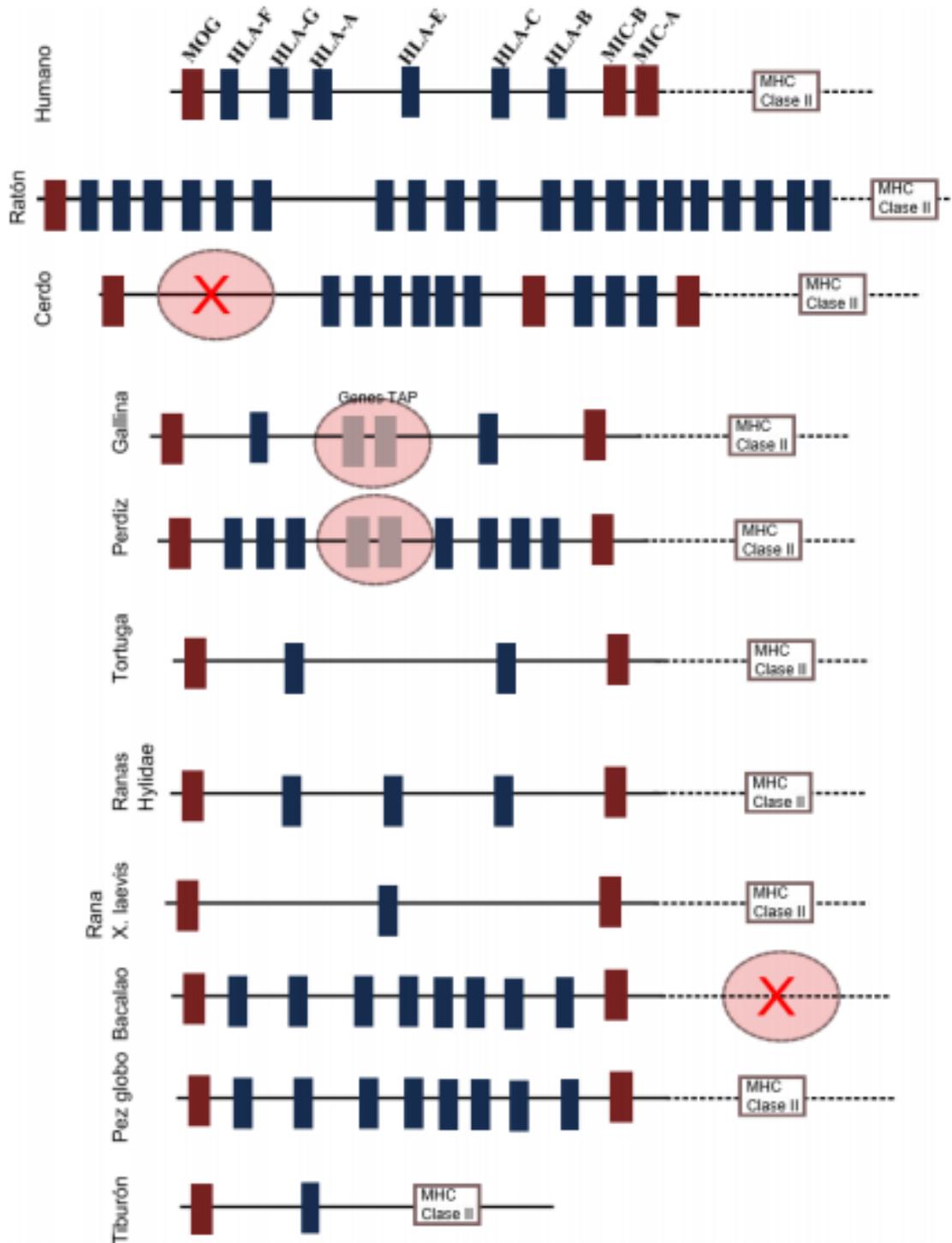


Figura 7. Comparación realizada por Lugo de la región genómica del CMH clase I en vertebrados tomado de⁵³.

Lugo⁵³ afirma que, el locus de CMH-I mejor caracterizado en primates del Nuevo Mundo es el CMH G-like y *Aotus sp.* hace parte de este conjunto de ejemplares. En su estudio describe este género presenta alelos que pueden formar linajes diferentes, correspondiendo así a distintos loci. En el caso de *A. nigriceps*, describió 9 alelos en 3 individuos, en *A. vociferans* 16 alelos en 6 individuos y en *A. nancymaae* 23 alelos en 8 individuos, indicando por consiguiente que el polimorfismo descrito en *Aotus sp.* es comparable al de otras especies de primates⁴⁷.

Suárez C⁴⁷, explicó en un estudio que los monos *Aotus sp.* presentan un HLA II, permitiendo validar así la experimentación animal mediante la evolución de dichos genes, para probar los mecanismos de presentación de péptidos por parte del HLA II a los linfocitos T⁵⁴.

En dicho estudio de polimorfismos de la región de unión al péptido, permitió el desarrollo de estrategias para reducir eficientemente el número de sistemas a considerar en el diseño de péptidos a ser usados como candidatos a vacuna contra la malaria, una de las patologías de mayor estudio en estos animales, mediante restricciones fisicoquímicas/estructurales, que moldean el proceso de reconocimiento molecular involucrado en la interacción CMH-péptido. Además, encontró, que las estructuras secundarias de las proteínas tienen una relación clara con los patrones evolutivos de sustitución y la mutabilidad de los aminoácidos^{37,47,54,55}.

Por otra parte, nombra algunos datos relevantes sobre la caracterización de las moléculas del sistema inmune de *Aotus sp.*, que corroboran su idoneidad como modelo experimental. Pues, teniendo en cuenta que el CMH es el tema que mayor relevancia ha tenido en los estudios científicos, En *Aotus sp.*, se han caracterizado los genes de clase I y de clase II mostrando una identidad superior o igual al 80% comparado con humanos, lo que afirma que la respuesta de

los ejemplares ante procesos infecciosos o patológicos, podría esperarse que se manifestaran de igual forma en el hombre^{47,56,57}.

En un estudio posterior, Suárez y colaboradores⁵⁸ determinaron que existe homología entre el CMH-DRB humano y el de *Aotus sp*, basados en la similitud de los alelos de esta región del CMH⁵⁹.

La conservación general entre *Aotus sp.* y CMH-DRB humano es equivalente a la variación de aminoácidos que se presentan las especies involucradas, lo que sugiere que el CMH-DRB de estas podría someterse a las mismas demandas funcionales, teniendo en cuenta que, a manera comparativa, los dos involucran la presentación de péptidos con el CMH-DRB. Es por esto, que su uso como modelo animal para la investigación farmacológica y de desarrollo de vacunas ha tomado gran valor⁵⁸⁻⁶⁰.

3.6. Historia de la experimentación en animales

La experimentación con animales existe desde la prehistoria por los hombres primitivos donde se hacía uso de la caza para observar el interior y la distribución de órganos, e inconscientemente compararlo con el nuestro. Posteriormente, en la antigüedad, se realizaba la disección de animales para estudiar la fisiología de los diversos sistemas. No obstante, en el renacimiento las autopsias volvieron a ser utilizadas después de un tiempo de ser prohibidas en la edad media, donde se empieza a replantear la aplicación terapéutica de los descubrimientos fisiológicos⁶¹.

En el siglo XVII se comienza la intriga por el sufrimiento de los animales y se convierte en un hecho el debate por la necesidad de estos estudios; a pesar de la novedosa práctica terapéutica del siglo XIX de prevención de enfermedades mediante la vacunación a partir del uso de animales, que representó uno de los mayores éxitos de la medicina. El desarrollo y

expansión de todas las ciencias biomédicas en el siglo XX ha permitido las experiencias indoloras *in vivo* y grandes avances con menos sufrimiento animal. Un ejemplo de ello es específicamente el inicio de investigación sobre el virus de la Fiebre Amarilla (Brasil) en el año de 1920^{61,62}.

El campo de la experimentación biomédica se ha extendido en gran medida por la posibilidad de estudios a nivel molecular mediante técnicas *in vitro*, lo que ha propiciado la llegada de la biotecnología, de la ingeniería genética y de la terapia génica, lo que nos está guiando al futuro que ya estamos viviendo⁶¹.

Las especies más utilizadas en estos estudios son los roedores, animales de granja y primates no humanos, que ayudan a validar metodologías de diagnóstico y tratamiento de enfermedades que afectan a los seres humanos. Los usos científicos de las especies animales y las características más comunes para su elección en la investigación⁶¹.

Para entender el objetivo de la utilización del mono en la ciencia se debe saber que, según Boada^{61,63}:

“La experimentación animal se define como una actividad que tiene como misión evidenciar o aclarar fenómenos biológicos sobre especies animales determinadas. No obstante, también es toda acción de carácter científico o experimental que pueda llegar a suponer un ataque al estado de bienestar del animal, susceptible de causarle dolor, sufrimiento, angustia o agravio”.

A lo largo de la historia, los diferentes estudios realizados con animales de diversas especies han hecho grandes y numerosos aportes científicos que engrandecen los avances para prevención, diagnóstico, intervención o tratamiento de diferentes patologías en la humanidad. No obstante, el área de la salud no es la única que ha recibido dichos privilegios, pues su relación se asocia, por ejemplo, al medio ambiente, con detección de contaminantes, en

biotecnología, haciendo relación a producción de proteínas sintéticas o en el área de investigación genómica, reflejado en análisis de genomas de manera estructural y funcional, además de la aplicación veterinaria propiamente dicha, entre otras. Sin embargo, este tipo de conductas o acciones ha desencadenado una serie de controversias acerca del uso de los animales para distintos experimentos, buscando una justificación racional sobre la reproducibilidad de los resultados obtenidos en los animales de estudio en otras especies como la humana. Un ejemplo de lo anterior es una nueva corriente anti-experimentación animal en donde distintos profesionales con un amplio bagaje en el tema, afirma y defiende que es inútil seguir realizando estudios en animales, ya que sus características no son iguales a las humanas y por tanto los resultados no son exportables al hombre. Además, argumentan con su experiencia que, si se ha presentado similitud entre animales y humanos en la respuesta a medicamentos o tratamientos, no es más que, una casualidad que no garantiza que una población en general responda de la misma manera a dicha intervención^{61,64}.

En el caso de los primates no humanos, se encierran especies que tienen gran similitud al hombre. Dentro de éstas se encuentran el gorila, el chimpancé y el orangután, que presentan mayor semejanza anatómica, entre otras cosas. A pesar de lo mencionado anteriormente y del valioso aporte investigativo y científico a través de las especies, los estudios han estado limitados, ya que éstas se consideran en peligro de extinción pues se han visto amenazadas por su captura para uso doméstico u otros fines. No obstante, para implementar de manera experimental o terapéutica algún estudio en los monos, es necesario tener en cuenta las tres normas básicas definidas por Fiennes para su elección como especie de estudio⁶¹:

- Nunca se utilizará a un primate si se puede usar otra especie animal para el mismo fin⁶¹.

- Los primates serán objeto de estudio únicamente en los últimos estadios de la investigación, previamente a ensayos clínicos en el hombre, siempre y cuando ésta se haya realizado antes en una amplia gama de animales de laboratorio arrojando resultados positivos⁶¹.
- Se deberá proporcionar al primate condiciones adecuadas en todo momento⁶¹.

A pesar de algunas controversias por la utilización de estas especie para estudios biomédicos, desde hace varios años se ha venido haciendo uso de un primate no humano, conocido en la actualidad como *Aotus sp.*, el cual recobra importancia en la actualidad por la analogía que presenta con los humanos con respecto a su respuesta frente a diferentes condiciones y enfermedades como leishmaniasis, Chagas o malaria, teniendo en cuenta su susceptibilidad a infectarse con ellas, facilitando así evaluar vacunas o medicamentos para el tratamiento de dichas patologías, ésta última incluyendo los principales tipos de malaria humana que son (*Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*)⁶³.

3.7. Estudios experimentales en *Aotus sp.*

Los monos del género *Aotus sp.* se utilizan principalmente para estudiar los principales tipos de malaria humana (*Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*), siendo modelos adecuados debido a su susceptibilidad a la infección en el laboratorio, lo que facilita la evaluación de vacunas y medicamentos para tratar y controlar esta enfermedad. Estos primates también se han utilizado para estudiar la leishmaniasis, esquistosomiasis, hepatitis, tuberculosis, varios tipos de infecciones entéricas (shigelosis). Incluso hasta propiedades oncogénicas del virus de Epstein Barr. Además, en los últimos años se han desarrollado modelos de desafío oral en monos *Aotus nancymae* para *Campylobacter jejuni* y *Escherichia coli enterotoxigénica* (ETEC)⁶⁵⁻⁶⁷.

Otras de las patologías que han sido estudiadas en *Aotus*, son las enfermedades cardiovasculares, ya que según Rajendra y colaboradores⁶⁸, en un informe publicado en 1994 se evidenció que el 40% de los monos nocturnos, presentan algún tipo de enfermedad cardíaca, especialmente por lesiones ventriculares (dilatación o hipertrofia) de los mismos.

Por otra parte, en 2009, Gozalo A y colaboradores⁶⁹, realizaron un estudio sobre Angioleiomioma esplénico (neoplasia benigna) en un mono búho (*Aotus nancymaae*), el cual fue sometido a una esplenectomía experimental como parte de un estudio de vacunación contra la malaria aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales⁷⁰.

3.7.1. Malaria en *Aotus sp.*

La malaria o el paludismo es una enfermedad que se da por la picadura de un mosquito hembra infectada del género *Anopheles*, en donde a través de la lesión en la piel, se transmiten parásitos del género *Plasmodium sp.* a los humanos, los cuáles se alojan en los eritrocitos para infectarlos y destruirlos posteriormente⁷¹⁻⁷³.

Según la OMS⁷¹ actualmente hay cinco especies de parásitos causantes del paludismo en el ser humano. Sin embargo, hay dos de ellas que suelen tener mayor implicación clínica por la gravedad de la patología que provocan y éstas son: *P. falciparum* y *P. vivax*. Sin embargo, existen otras especies conocidas del parásito donde se encuentran: *P. malariae*, *P. ovale*, *P. Knowlesi* encontrado en los últimos años en países del Asia⁷⁴⁻⁷⁶.

Giraldo y colaboradores³³, afirman que, para la investigación en malaria, el género *Aotus sp.* posee características tales como:

1. No ser susceptibles de manera natural a la infección por este parásito.
2. Presentar respuesta favorable a la infección tras ser expuestos a condiciones experimentales.

3. Exhibir diferencias en la susceptibilidad a la infección con diversas cepas de Plasmodium, pues lo anterior se relaciona a su origen y cariotipo.

Dichas cualidades, hacen de esta especie el modelo experimental ideal para el estudio de esta patología³³.

3.7.2. Dengue en *Aotus sp.*

El dengue (DF) es una enfermedad transmitida por mosquitos hembra del género *Aedes sp.* causada por cuatro serotipos del virus del Dengue enumerados del 1 al 4 (DENV-1 a -4), esta enfermedad es caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde una sintomatología similar a la gripe hasta una enfermedad mortal conocida como dengue hemorrágico o síndrome de shock del dengue⁷³.

Los primates no humanos infectados por DENV se consideran un modelo animal aceptable para el estudio de los aspectos virológicos e inmunológicos de la infección experimental mientras estos manifiesten algún signo o síntoma, ya sea, desde el clásico hasta el caso más severo. Gracias a estudios con *Aotus azarai infulatus* se demostró que la viremia y la detección de anticuerpos específicos contra DENV-2 es similar a la observada en humanos infectados por DENV. De ahí, se puede decir que, este primate al ser usado como modelo experimental, ya sea en vacunas, medicamentos, tratamientos, u otros, podría permitir extrapolar los resultados obtenidos a los humanos, debido a la semejanza en la respuesta inmunológica emitida por los mismos^{73,77}.

Por lo tanto, este modelo de infección por primates no humanos con DENV no solo puede proporcionar una herramienta valiosa para el estudio detallado de esta infección viral, sino que también puede proporcionar un análisis exhaustivo de las interacciones virus-huésped,

con el potencial de conducir a la identificación de mecanismos celulares y moleculares que conducir a la fiebre del dengue y la replicación de este virus⁷³.

3.7.3. Zika virus en *Aotus sp.*

El virus del zika (ZIKV) es un arbovirus, que causa daño neurológico grave durante el embarazo como es el caso de la microcefalia. Por consiguiente, en el momento que se comprenda la forma de actuar del ZIKV con el establecimiento de un ciclo selvático en América del Sur y sus consecuencias en el desarrollo neurológico en primates, especialmente neotropicales como *Aotus sp*; A causa de su susceptibilidad podrían servir como reservorios, hospedadores y amplificadores de la infección por ZIKV. De este modo, se podrá llegar a estudios pre-clínicos de vacunas y agentes antivirales para prevenir y / o tratar la infección por ZIKV que tanto afecta la salud pública y así predecir la circulación futura del virus y mitigar el riesgo de enfermedad por este mismo⁷⁸.

3.7.4. Enfermedades gastrointestinales en *Aotus sp.*

En cautiverio el signo más común de una enfermedad gastrointestinal es la diarrea por lo que se debe conocer los microorganismos que hacen parte de la flora habitual del intestino, para así establecer los patógenos y diferenciarlos. La microbiota normal de un ser vivo se identifica a las 24 horas de haber nacido (tiempo suficiente de estar expuesto al ambiente), lo que, en el caso de *Aotus sp.* se ha establecido en individuos aparentemente sanos mayormente *E. coli*, seguido por *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis* (asociados a gastroenteritis hemorrágica) y *Citrobacter freundii*, teniendo en cuenta esto, en las especies con diarrea se identificada todas las bacterias de la microbiota normal, además de *Klebsiella* (bacteria oportunista más importante en primates no humanos y altamente patógena), *Enterobacter* y en poca cantidad quistes de un protozooario⁶⁶.

3.8. Vacunas y mecanismo de acción.

Las vacunas son preparados antigénicos obtenidos a partir de agentes extraños o patógenos que pueden activar el sistema inmune, induciendo inmunidad adquirida activa frente a algunas enfermedades, produciendo pocas reacciones colaterales en el organismo, ya que buscan imitar la infección en sí. Sin embargo, ésta no provoca enfermedad, pero sí hace que el cuerpo produzca linfocitos T y anticuerpos de memoria que sean capaces de actuar en una próxima ocasión que se esté en contacto con el agente patógeno ya reconocido (figura 8)^{79,80}.

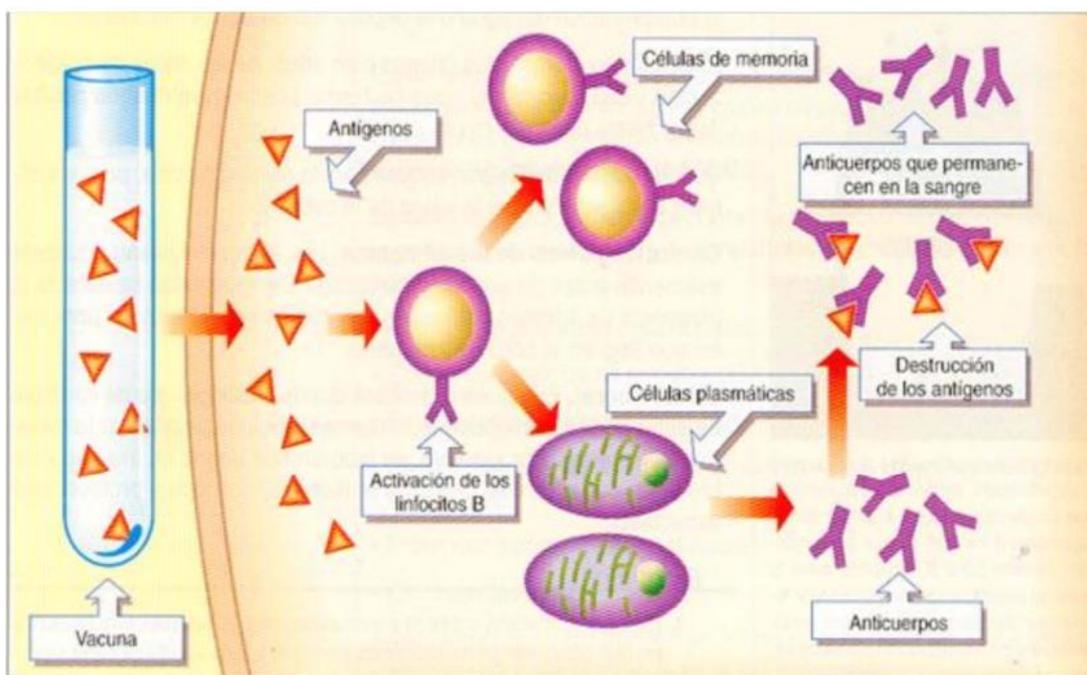


Figura 8. Mecanismo de acción de las vacunas en el organismo⁸¹.

3.9. *Aotus sp.* y su importancia en la creación de vacunas.

La falta de eficacia de las vacunas contra la malaria se ha atribuido a la insuficiente producción de anticuerpos en los individuos y debido a los polimorfismos entre las cepas de los parásitos en el campo. Esto lleva a afirmar que para que exista una vacuna para la malaria eficaz se requieren diferentes antígenos diana. En consecuencia, se han presentado grandes

desafíos para el desarrollo y producción de la misma promoviendo la investigación en dicha área^{77,82,83}.

Una de las vacunas probadas en *Aotus* sp. está basada en la subunidad AMA1 de *Plasmodium* sp., pero esta se ha relacionado con la incapacidad para inducir una concentración de anticuerpos funcionales a pesar de los altos títulos de anticuerpos que se producen. Sin embargo, esto se puede mejorar con la utilización de complejos, siguiendo el ejemplo, el complejo AMA1-RON2L mejora la proporción de anticuerpos neutralizantes sin afectar los títulos generales de anticuerpos, en comparación se mejora la eficacia general de la vacuna^{82,84,85}.

Tanto el Montanide ISA 720 como el CpG 10104 son “*motifs*” de ADN no metilados, que, el TLR9 de los mamíferos lo reconoce y activa las células dendríticas, los macrófagos y las células B, por esta razón son predilectos para estudios clínicos en humanos con antígenos de malaria y es el mayor acompañante en la evaluación clínica de candidatos a vacunas⁸⁶⁻⁸⁸.

Para *Plasmodium vivax* la vacuna VMP001 en presencia de inmunomoduladores fuertes (Montanide ISA, CpG 10104) induce protección y causa un cambio cualitativo en la respuesta inmune llevando a impulsar la producción de anticuerpos elevada a un nivel que dio como resultado la inmunización, sin embargo, esta vacuna no fue probada con hipnozoitos para los cuales puede ser efectiva o no^{85,86,89}.

Douglas et al⁹⁰. afirma que “las vacunas basadas en PfRH5 tienen el potencial de superar las deficiencias de las vacunas previas en estadio de sangre contra *P. falciparum*” lo que resultó en la investigación como protección de cepas cruzadas in vitro, promoviendo la vacuna como candidata en ensayos clínicos. además, que ya definidas las áreas de protección es posible llevar a cabo mejoras en el inmunógeno, sin embargo, aún se desconocen las implicaciones

que las vacunas basadas en PfRH5 y se requiere evaluar la inmunogenicidad y la eficacia en humanos⁹¹.

En estos momentos la única vacuna contra la malaria que posee una eficacia protectora del 50% en niños de 5-17 meses, ha alcanzado ensayos clínicos de fase 3 a pesar de que esta disminuyó rápidamente y se perdió en 3 años⁹².

Los merozoitos de *Plasmodium falciparum* son los responsables de la gravedad de la enfermedad, por esto, es un objetivo importante de las respuestas inmunes que controlan el número de parásitos. Se ha demostrado que los anticuerpos específicos para la región C-terminal de MSP- 1 (proteína que interviene en la invasión) inhiben la división en el momento del desarrollo y división del merozoito⁹²⁻⁹⁴.

Aunque no son perfectos, los modelos de malaria de primates no humanos para *P. falciparum*, en especies como *Aotus sp.*, las vacunas candidatas han demostrado ser útiles para apoyar su desarrollo, ya que, permite la evaluación de antígenos vacunales, diferentes vías de administración y diversos métodos de vacuna, incluyendo vacunas basadas en genes, proporcionando un método alternativo in vivo de evaluación de la eficacia de la vacuna candidata, especialmente cuando no existe homólogos en ninguna otra proteína^{92,95,96}.

Dejando de lado los hemoparásitos, los tres patógenos bacterianos más comunes responsables de la diarrea del viajero, son encontrados en turistas, militares y, niños que viven en áreas de pocos recursos donde estos patógenos son endémicos ETEC. *Campylobacter* y *Shigella*, además, presentan una alta mortalidad. con base en lo anterior, se han iniciado esfuerzos por la generación y obtención de varias vacunas para prevenir las infecciones por esas bacterias⁶⁶.

Lo idóneo sería una protección combinada para ETEC, *Shigella* y *Campylobacter*. Sin embargo, *Shigella* produce melenas con sangre bruta, lo que no es común con ETEC y

Campylobacter. debido a esto, los esfuerzos futuros se enfocarán en explorar el potencial de inmunológico de una vacuna contra diversos serotipos de *Shigella*^{66,97}.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de investigación

Cualitativa, descriptiva, monografía de compilación. La revisión sistemática se centró inicialmente en investigaciones que analizaron la descripción y características generales de la especie. Además, estudios experimentales soportados en artículos científicos y literatura, que permiten conocer el cariomorfo y sistema inmune de la especie, también, su respuesta a diferentes patologías, resaltando así su importancia como modelo animal que puede generar aportes valiosos para implementar en humanos.

4.2. Procedimientos

4.2.1. Búsqueda de la Información.

Se realizó una búsqueda de documentos científicos permitiendo identificar aquellos que incluían los diferentes aspectos de interés para el desarrollo del presente trabajo, para lo cual se consultaron diversas bases de datos como *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct*, *Ebsco*, *NCBI*.

4.2.2. Selección de Documentos.

La selección de los documentos que se tuvieron en cuenta para el desarrollo del presente proyecto, se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios:

4.2.2.1. Criterios de inclusión. Los documentos cumplieron con los siguientes requisitos para ser incluidos en la base de datos: año de publicación dispuesto entre los años 1970 y 2018; las temáticas correspondían a estudio de *Aotus sp.* como modelo animal, características generales, inmunología, genética, entre otros; los idiomas seleccionados fueron inglés y/o español; se encontraban en revistas y textos reconocidos e indexados y por último el tipo de

documento estaban entre artículos, libros, páginas web, vídeos, tesis, presentaciones y folletos.

4.2.2.2. Criterios de exclusión. Todos los documentos que no cumplan con los criterios de inclusión anteriormente nombrados.

4.2.3. Elaboración de base de datos.

Una vez seleccionados los documentos de interés para el desarrollo del proyecto, con la información más relevante de estos se realizó una base de datos por medio del programa Excel, donde se consignó entre otra información el año de publicación, país, idioma, tema, y autores.

4.2.4. Análisis de la Información.

Luego de la elaboración de la base de datos con la información de los documentos seleccionados, se procedió al análisis de la información consignada en ella, mediante estadística básica descriptiva con ayuda del programa Excel.

5. RESULTADOS

La cantidad de referencias tenidas en cuenta e incluidas según los criterios de inclusión, correspondieron a un total de 117 documentos, de diversa índole abarcando artículos, libros, capítulos de libro, proyectos de grado, etc.

5.1. Descripción de *Aotus sp.*

Sobre la descripción del modelo animal no humano *Aotus sp.* se encontró 20 artículos. En donde, el tema mayormente tratado son sus características en general mencionado en el 50% de los artículos, mientras que el menos abarcado es su forma de socializarse, que se comenta en el 5% de los documentos, como se aprecia en la figura 9.

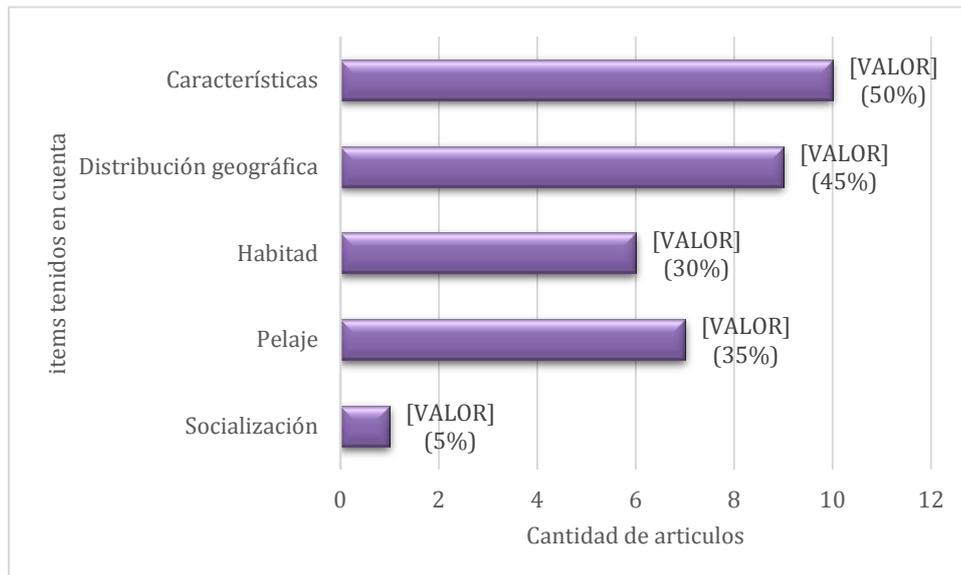


Figura 9. Cantidad de artículos en la descripción de *Aotus sp.*

5.2. Año de publicación.

En la figura 10, se observa la distribución por años de los artículos seleccionados durante la revisión, permitiendo visualizar que la mayor cantidad de publicaciones encontradas para los temas asociados se realizaron en los años 2017 principalmente (8.54%), conjunto a los años 2006 y 2015 (7.69% en ambos casos), mientras que en el período contemplado entre 1971 y 2004 hubo menor cantidad de publicaciones sobre el tema (desde 0.85% a 3.41%).

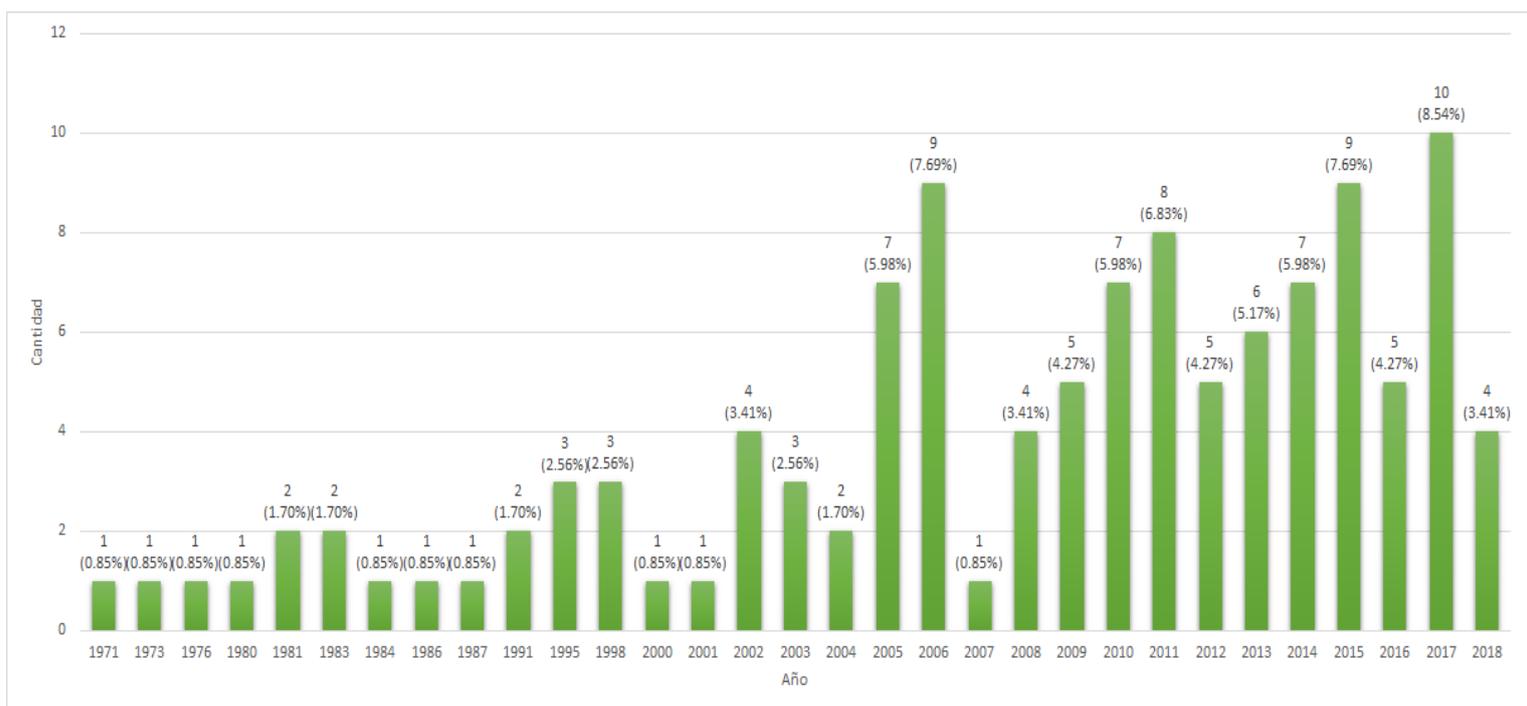


Figura 10. Distribución de las referencias por año de publicación.

5.3. Idioma de publicación.

En la figura 11, se observa que la mayor cantidad de publicaciones de interés son en inglés (67%) esto debido principalmente a que este es el idioma que se toma de manera internacional en el ámbito científico.

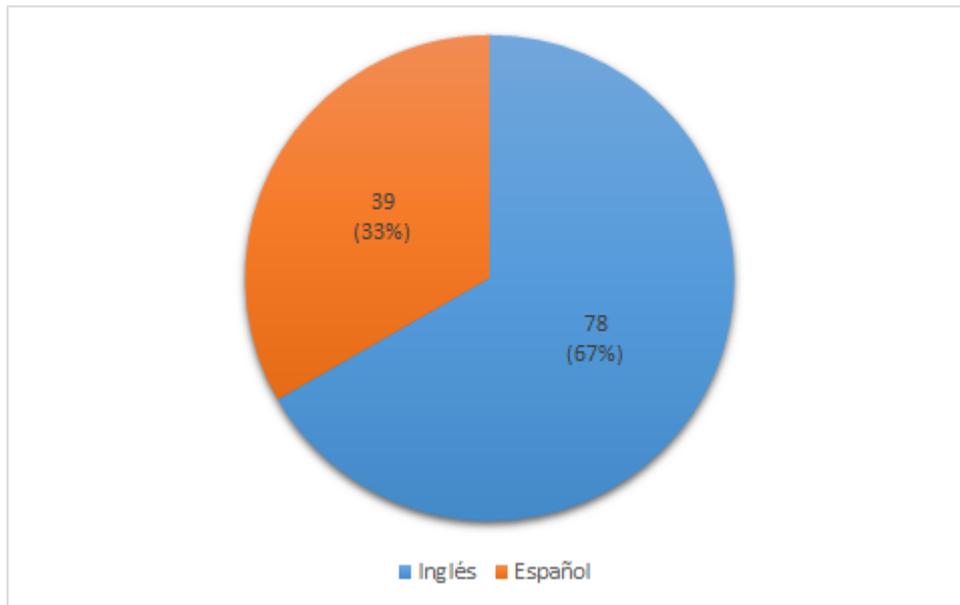


Figura 11. Clasificación de las referencias por el idioma en el que fue publicado.

5.4. Tipo de publicación.

En la figura 12 se observa la clasificación de los documentos tenidos en cuenta, de acuerdo al tipo de presentación del mismo. El estudio se basó principalmente en artículos científicos (80.34%) para soportar de manera argumentativa, toda la información existente en cuanto a experimentación refiere en los ejemplares *Aotus sp.* No obstante, también se incluyeron otros documentos mencionados anteriormente, que sirvieron como base de conceptos generales en los temas contemplados en este trabajo.

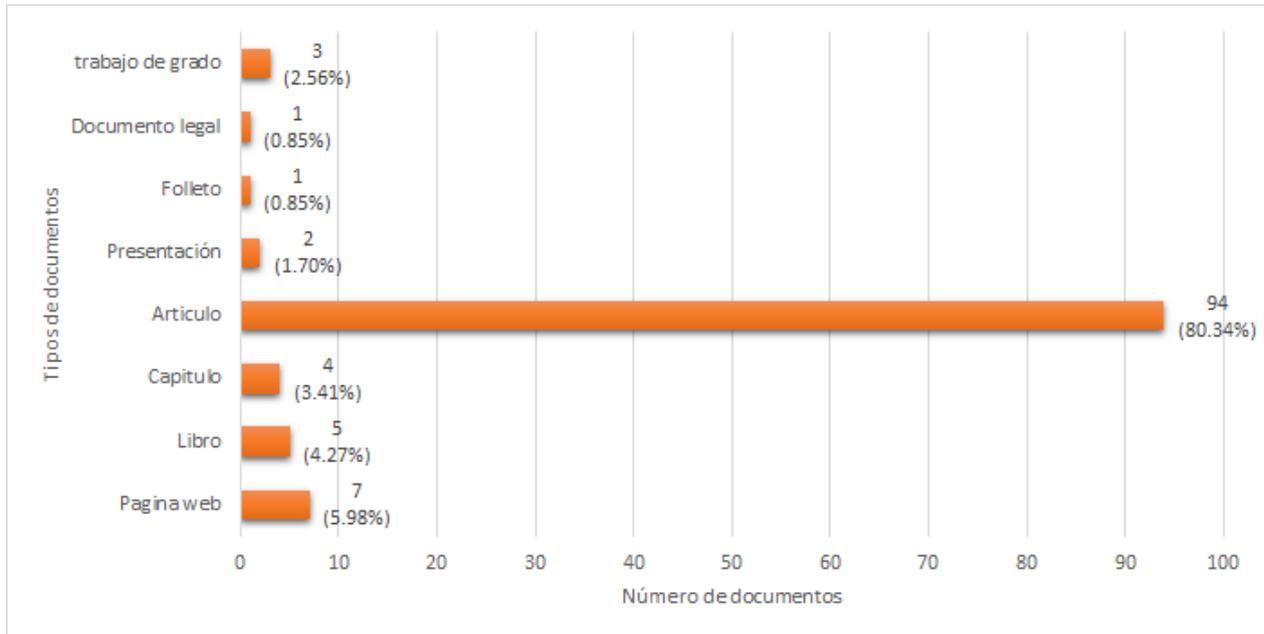


Figura 12. Distribución de las referencias por tipo de documento.

5.5. Distribución por tema.

Los temas contemplados van desde las características generales de *Aotus sp.* hasta la importancia del primate no humano como modelo animal. En donde, la mayoría de publicaciones fueron acerca de la experimentación en *Aotus sp.* (22.22%), mientras que, el tema menos tratado, correspondió a su clasificación taxonómica (1.70%). (Figura 13).

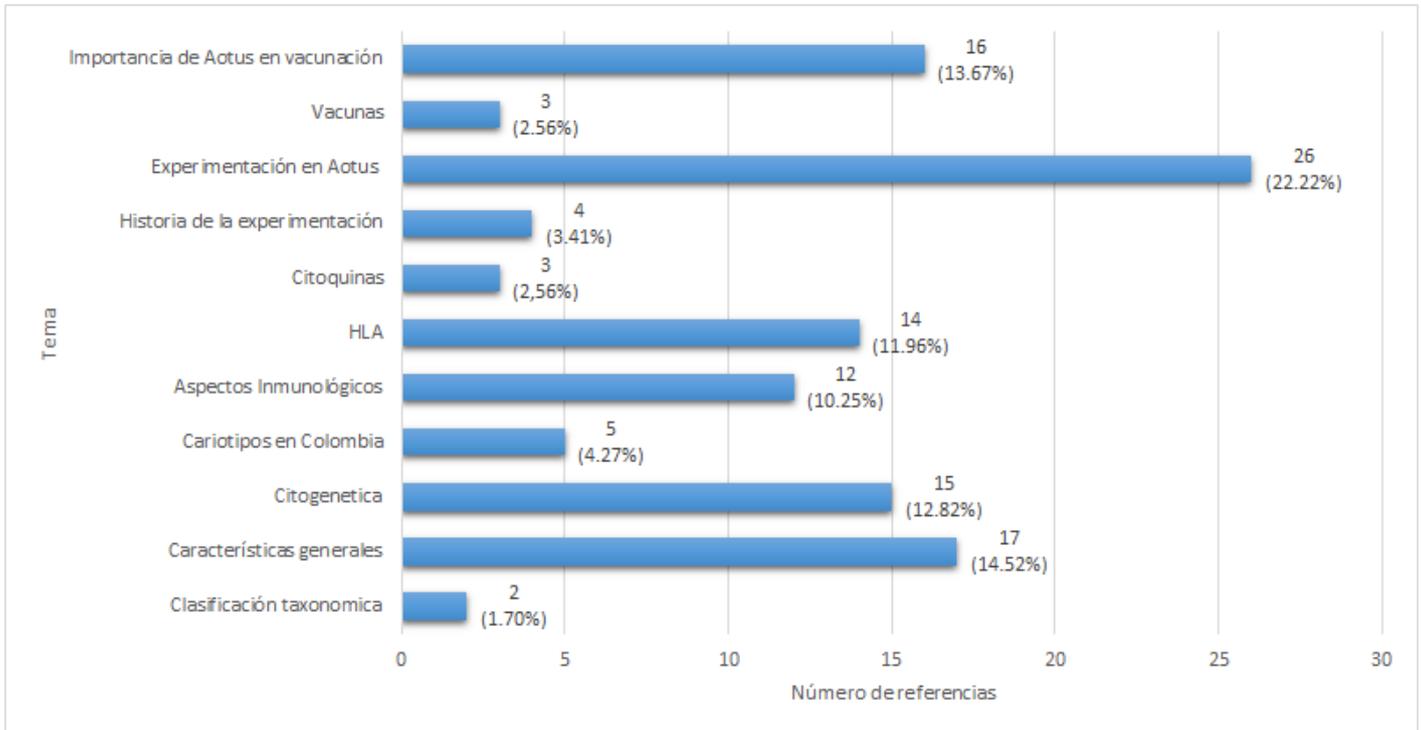


Figura 13. Clasificación de las referencias según el tema que abarcan.

5.6. País de publicación.

La figura 14 muestra que los países que tienen mayor cantidad de publicaciones sobre *Aotus sp.* son Estados Unidos y Colombia, con un 35.89% y 30.76% respectivamente, sobre el total de las referencias citadas.

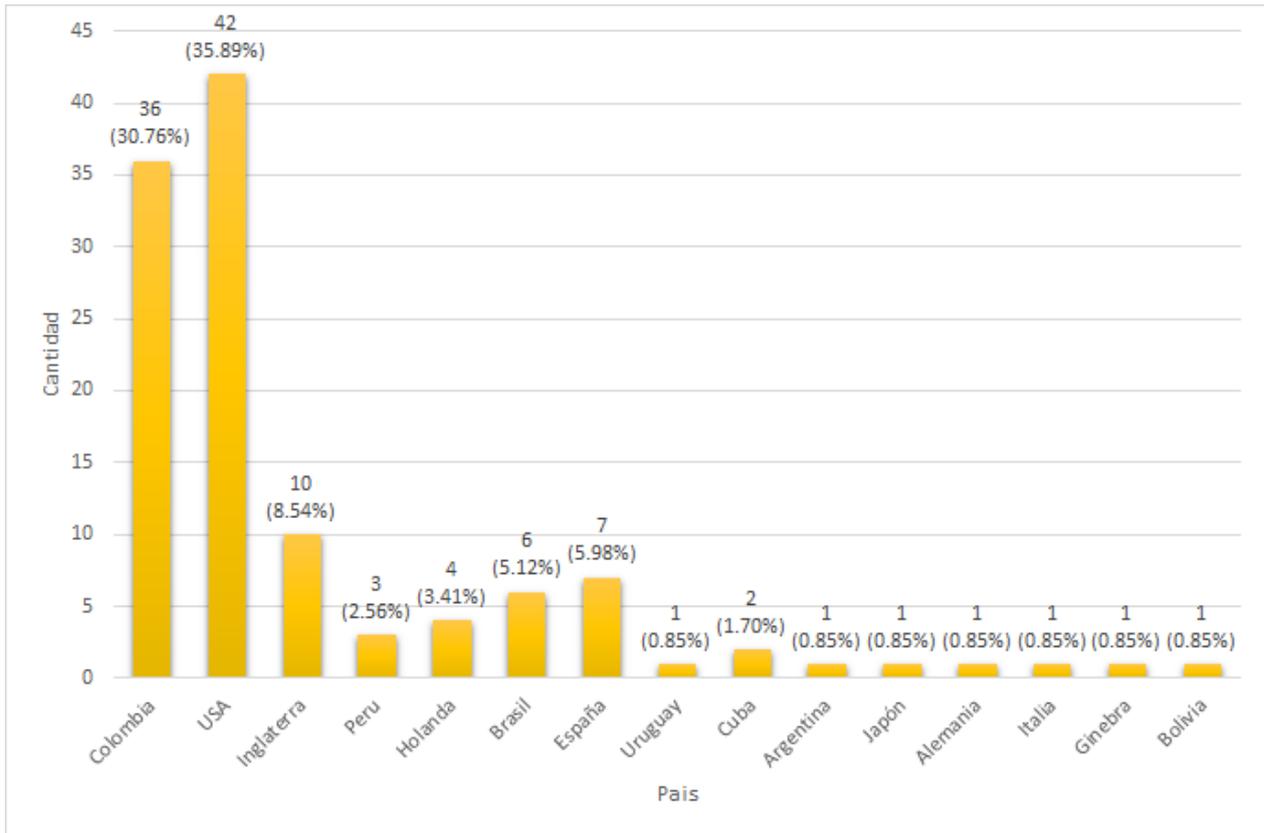


Figura 14. Distribución de los artículos por país de publicación.

5.7. Especies de *Aotus sp.* encontrados en Colombia.

De los 117 documentos contemplados en este estudio, 5 hablan sobre los cariotipos de *Aotus sp.* encontrados en Colombia, donde el 100% incluye en sus investigaciones *A. griseimembra*, seguido de *A. vociferans* con el 60%, reportando las especies restantes en menor proporción, como se observa en la figura 15.

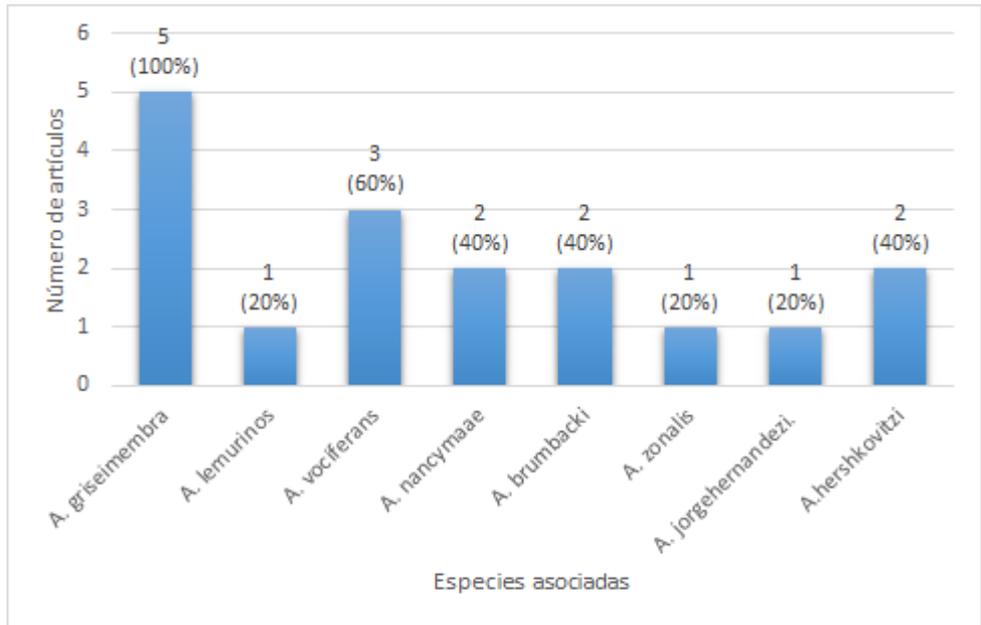


Figura 15. Especies de *Aotus sp.* encontrados en Colombia.

5.8. Aspectos inmunológicos.

Dentro del estudio realizado se analizaron diferentes proteínas que cumplen con una parte fundamental de la respuesta inmune en *Aotus sp.* especialmente cuando se habla de su uso como modelo animal no humano en la creación de vacunas. De las 117 referencias encontradas, 21 tratan este tema, como se puede evidenciar en la figura 16, los temas que tienen mayor relevancia son el Complejo Mayor de histocompatibilidad y los receptores de las células T con 42.85% y 33.33% respectivamente.

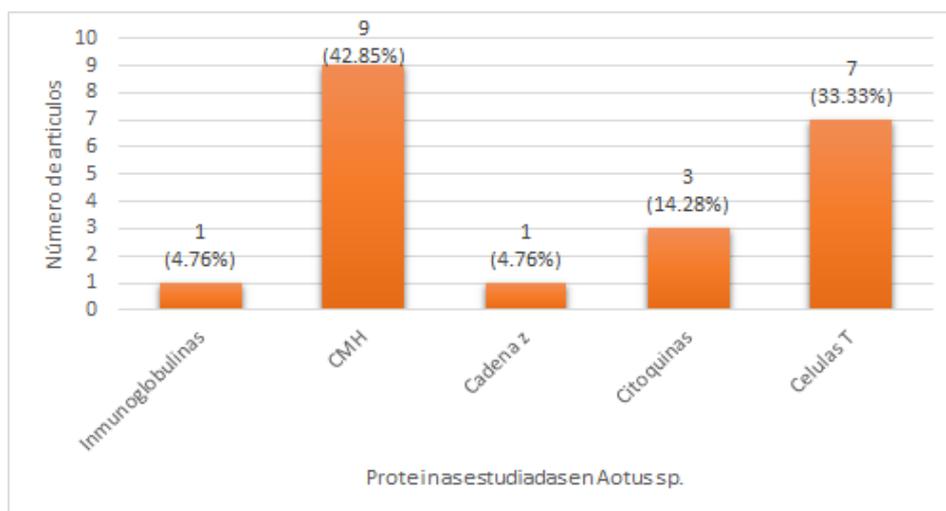


Figura 16. Proteínas estudiadas en *Aotus sp.*

5.8.1. Comparación entre el sistema inmune de *Aotus sp.* y el ser humano.

A continuación, en la tabla 6 se presentan las homologías más comunes, identificadas durante la revisión bibliográfica a lo largo del presente estudio, resaltando los parámetros que sustentan porqué *Aotus sp.* es tenido en cuenta como el modelo ideal para diversos estudios extrapolables a humanos.

Tabla 6. Homología del sistema inmune, *Aotus sp.* vs humano.

HOMOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE ENTRE AOTUS SP Y HUMANOS			
PARÁMETRO	DESCRIPCIÓN	<i>AOTUS SP.</i>	HUMANO
UBICACIÓN DEL CMH	Se encuentra en el cromosoma 6, locus 6 y está formado por 140 genes aproximadamente.	X	X
CMH CLASE I	Caracterización presente en las 2 especies	X	X
	Región de unión al péptido constituida por los dominios ($\alpha 1$ - $\alpha 2$), expresados en todas las células nucleadas.	X	X
	Presentación de péptidos de origen intracelular a linfocitos T CD8+	X	X

CMH CLASE II	Caracterización presente en las 2 especies	X	X
	Región de unión al péptido constituida por los dominios (α 1- β 1), expresados en células presentadoras de antígeno CPA (monocitos, macrófagos, linfocitos B, entre otros).	X	X
	Presentación de péptidos a linfocitos T CD4+	X	X
CMH CLASE III	Caracterización presente en las 2 especies, codifica para el sistema de complemento y citoquinas.	X	X
CMH -DRB (Aotus)	Es el locus más polimórfico del complejo mayor de histocompatibilidad clase II	X	_____
HLA-DRB (Humano)	Relevancia en el desarrollo de una vacuna contra la malaria, dado que la inmunidad al parásito es principalmente controlada por esta molécula.	_____	X
CMH-DRA (Aotus)	Es el locus con menor polimorfismo en las 2 especies	X	_____
HLA-DRA (Humano)		_____	X
Cadena z, proteína transmembranal del CMH.	Encargada, del reconocimiento antigénico y de la transmisión de señales durante la activación. identidad del 95.5% y del 95.7% en las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, respectivamente, análoga a la del ser humano.	X	X

Citoquinas	IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL- 12 alfa, IL-12 beta, IL-15, IFN-alfa, IFN-gamma y TNF-alfa, porcentaje de homología, entre el 93 al 99%.	X	X
Proteína CD3ε	Responsables de la transmisión de las señales para la activación linfocitos T.	X	X
TCR-α	Secuencia de aminoácidos en humanos y Aotus mayor al 80%	X	X
TCR-β	Secuencia de aminoácidos en humanos y Aotus de 77%.	X	X

5.9. Comparación entre cariotipo humano y *Aotus sp.* presentes en Colombia.

En lo que a genética concierne, se pudo observar durante el transcurso de la investigación, que, en el caso de las especies de *Aotus sp.*, presentan gran variedad cariotípica, mostrando normal desde 46 hasta 58 cromosomas. Los humanos solo presentan 46 cromosomas. En la tabla 8 se puede apreciar que el cariotipo humano está conformado por 23 pares de cromosomas y el mono *Aotus sp.* posee desde 46 hasta 58 cromosomas. Así mismo, se observa relacionada la procedencia de estos especímenes con la cantidad y tipo de cromosomas que poseen, observado en la tabla 7.

Tabla 7. Comparación entre cariotipo humano contra cariotipo de *Aotus sp.* y su lugar de procedencia.

Cariotipo humano	Cariotipo <i>Aotus sp.</i>	Procedencia de <i>Aotus sp.</i>
2n=46	2n= 46	Caquetá
	2n=50	Meta y Quindío
	2n=52	Costa Atlántica
	2n=53	Costa Atlántica
	2n=54	Costa Atlántica y Amazonas
	2n=58	Boyacá

Después del descubrimiento del cariotipo humano en el año de 1556, los 23 pares de cromosomas fueron divididos en grupos, de acuerdo a su tamaño y características específicas como la ubicación del centrómero, siendo esta una forma de diferenciar el humano y el mono *Aotus sp.* En la tabla 8, se puede apreciar que, el humano tiene en su mayoría cromosomas submetacéntricos, mientras que en *Aotus sp* los cromosomas acrocéntricos predominan, independientemente del cariotipo que posean. Por otro lado, los cromosomas sexuales también se pueden diferenciar, pues, en el humano se clasifican como submetacéntricos, mientras que en *Aotus sp.* son metacéntricos^{98,99}.

Tabla 8. Clasificación de los cromosomas en el humano de acuerdo a la ubicación del centrómero en comparación con el mono del género *Aotus sp.*

Tipo de cromosoma	Humano 2n=46	<i>Aotus sp.</i> KM 2 2n=52, 53, 54	<i>Aotus sp.</i> KM 3 2n=56	<i>Aotus sp.</i> KM 6 2n=50	<i>Aotus sp.</i> KM 7 2n=46	<i>Aotus sp.</i> KM 8 2n=58	<i>Aotus sp.</i> KM 9 2n=50
Meta céntrico	5	5	9	5	7	4	9
Submeta céntrico	12	5	2	5	5	4	3
Acro céntrico	5	16	15	14	10	20	12
Sexuales	submeta céntrico	meta céntrico	meta céntrico	meta céntrico	meta céntrico	meta céntrico	meta céntrico

5.10. Usos en general del mono *Aotus sp.*

De 81 artículos que presentan los usos de *Aotus sp* como modelo animal ideal para experimentación a nivel general, se evidenció que dentro de los temas de mayor interés científico se incluyen principalmente, respuesta de los primates no humanos a la malaria con (35.8%), seguido de las investigaciones en aspectos inmunológicos, que incluyen sobre todo el CMH (28.39%), como se evidencia en la figura 17.

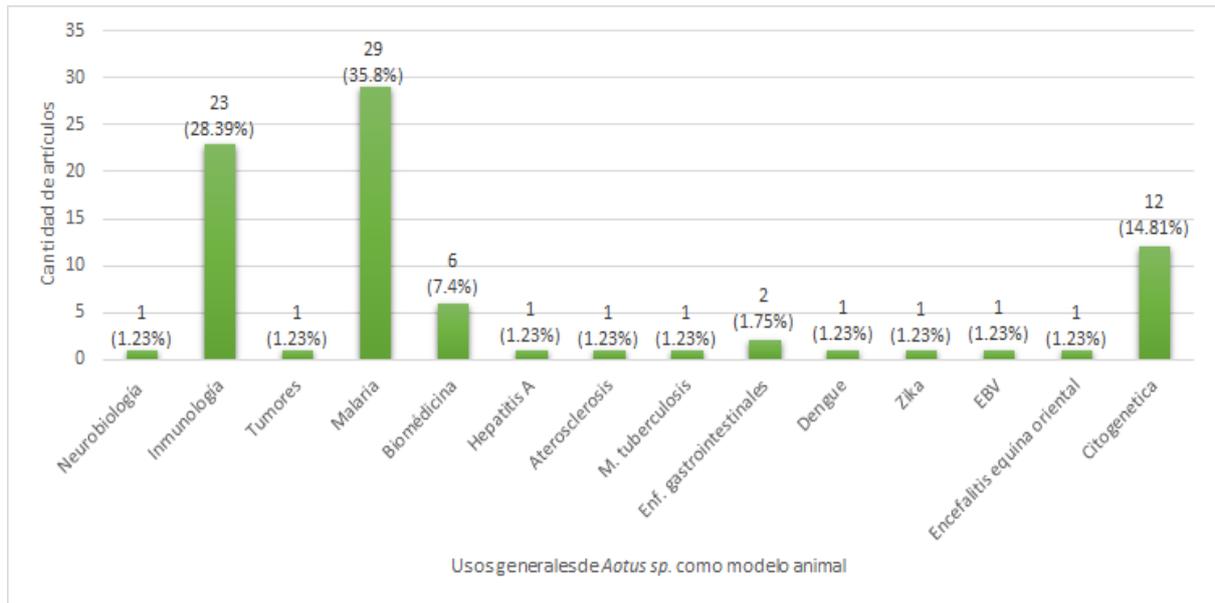


Figura 17. Usos generales de *Aotus sp.* como modelo animal.

5.11. *Aotus sp.* en el uso de vacunas y/o tratamientos.

En la figura 18 se observa que el 84.61% de la investigación de vacunas utilizando como modelo a *Aotus* se enfoca principalmente en la malaria, teniendo como base un compendio de 26 artículos incluidos en el presente trabajo.

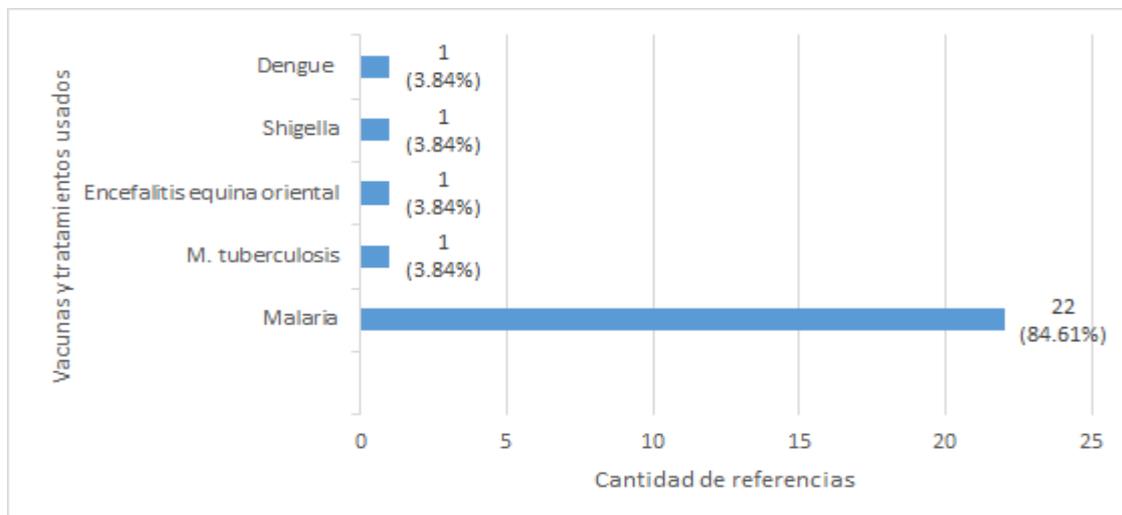


Figura 18. *Aotus sp.* usado en el estudio de vacunas y tratamientos.

5.12. Ventajas y desventajas del uso de *Aotus sp.* como modelo animal.

En la tabla 9 se puede apreciar el contraste entre los aspectos positivos y negativos que presenta el primate no humano *Aotus sp.*, para ser tenido en cuenta como modelo animal óptimo en el desarrollo de múltiples experimentaciones.

Tabla 9. Descripción de las ventajas y desventajas de *Aotus sp.* como modelo animal.

Ventajas	Desventajas
Facilidad de manejo en laboratorio (Talla, peso, adaptación, etc.)	La caza desaforada de estos monos por personas para distintos fines, ha hecho que se encuentren en peligro de extinción.
Amplia caracterización tanto inmunológica como genética, para el desarrollo de medidas terapéuticas contribuyendo en la investigación científica.	Su empleo en la experimentación científica, debe estar basado en soportes que afirman que los estudios no se pueden llevar a cabo en otras especies más pequeñas.
Presentar susceptibilidad a distintas infecciones o procesos patológicos en humanos, de interés para el área científica, contrarrestando inhabilidad por parte de otros animales como el ratón que no puede expresar los mismos resultados.	Su variabilidad genética y la reorganización que ella presenta, puede generar respuestas inmunológicas distintas entre las mismas especies de los ejemplares.
Similitud en la respuesta inmune y el Complejo Mayor de Histocompatibilidad con el humano y otros primates.	Muerte súbita a causa de un infarto tras períodos prolongados de estrés o actividad física.
De acuerdo a estudios, ha demostrado ser el modelo ideal para la experimentación sobre la efectividad de vacunas contra la malaria. La información experimental que se obtiene de ellos se puede extrapolar más fácilmente seres humanos permitiendo la determinación de eficacia de algunos tratamientos en donde otros animales no arrojan resultados favorables.	
Es un género que habita en Colombia y ha sido objeto de estudio, entre otras instituciones por el Instituto de Inmunología del Hospital San Juan de Dios y la FIDIC	

(Fundación Instituto de Inmunología de Colombia).	
Reducen los ensayos en humanos que pueden ser peligrosos, además de ser costosos y complicados, pues se debe llevar un control a una gran cantidad de personas y durante un tiempo considerable, para poder validar los resultados.	

A continuación, se presentan las especies y usos más relevantes de las mismas para el desarrollo de estudios experimentales observado en la tabla 10.

Tabla 10. Usos científicos de las especies de animales de experimentación.

NOMBRE COMÚN	ESPECIE	VENTAJAS	USOS CIENTÍFICOS
MONO BÚHO	<i>Aotus sp.</i>	Similitud en la respuesta inmune y CMH con el humano. Facilidad de manejo en laboratorio (Talla, peso, adaptación, etc.)	Usos: Efectividad de vacunas contra la malaria y otras enfermedades transmitidas por mosquitos, respuesta inmunitaria, enfermedades cardíacas.
Ratón	<i>Mus musculus</i>	Susceptibles desarrollar tumores. Escasa longevidad	Usos: ensayos de administración de dosis, mutagénesis, obtención de anticuerpos monoclonales, e histocompatibilidad, reacciones o trastornos inmunológicos.
Rata	<i>Rattus norvegicus</i>	El más usado en microcirugía.	Usos: Ensayos de administración de dosis, embriotoxicidad, toxicidad neonatal, teratogénesis, mutagénesis, evaluación de medicamentos,

Cobayo	<i>cavia porcellus</i>	Fácil sensibilización, acceso y eliminación del timo. Alta susceptibilidad a patologías. Favorable anatomía del oído medio. Modelos de estudios inmunológicos, farmacológicos y nutricionales.	Usos: producción y control de sueros, vacunas, Investigación auditiva, estudios sobre la vitamina C, ácido fólico, tiamina y aminoácidos.
Hámster chino y dorado	<i>Cricetulus griseus y Mesocricetus auratus</i>	Aportes en temas de reproducción, citogénesis y elevada incidencia de diabetes.	Estudios de la caries dental. Teratología y genética. Citogénesis. Medicina comparada. Citología e histología.
Conejo	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	Sistema nervioso inestable, fragilidad vascular y ósea, estado sanitario poco satisfactorio, sensibilidad a los anestésicos y tendencia a la obesidad.	Usos: obtención de anticuerpos, producción de antisueros, evaluación muscular y ocular, anticonceptivos, embriología y teratología.
Perro	<i>Canis familiaris</i>	Tamaño y susceptibilidad a enfermedades que pueden extrapolarse a los humanos	Usos: Estudios de toxicología, cirugía y estudios de medicina veterinaria
Gato	<i>Felis catus</i>	Susceptibilidad a parásitos y respuesta inmunológica a diferentes patologías	Usos: Neurofisiología, neurofarmacología, motilidad e inervación. Sistema respiratorio y otorrinología, leucemia, inmunodeficiencia, Parasitología.
Oveja	<i>Ovis orientalis aries</i>	Posibilidad de inducir y controlar su gestación, monitorizando el desarrollo fetal mediante ecografía sirviendo como referente para el estudio de la gestación humana.	Estudio de patologías, manejo, metabolismo, nutrición, genética y mejora de la productividad. Creación de órganos artificiales (vejiga y esfínter anal) Trasplantes (de cartílago, de válvulas cardíacas y de islotes pancreáticos). Su hemoglobina es usada en las placas agar de microbiología y sus eritrocitos son los de tipo estándar para investigaciones inmunológicas. Reproducción.
Cerdo	<i>Sus scrofa domesticus</i>	Similitud que existe entre esta especie y el ser humano. No obstante, se ha observado rechazo agudo a los xenotrasplantes por cuenta de otras especies. Los humanos expresan anticuerpos contra un epitope de carbohidratos que está presente en la superficie de las células de cerdo.	Usos: trasplantes de órganos (corazón, páncreas, riñón, hígado). Su piel se ha empleado en estudios de cirugía plástica reconstructiva y fisiopatología, por ser más similar a la humana que la de otras especies.

6. DISCUSIÓN

Este trabajo presenta una síntesis de las características más importantes que han sido estudiadas en el modelo animal no humano *Aotus sp.*, y que lo definen como el modelo ideal para estudios de investigación, generando grandes aportes a la ciencia, además de contribuir en la búsqueda de alternativas terapéuticas que pueden ser implementadas en humanos y en otras especies.

El presente estudio permitió determinar que entre 1971 a 2004 no hubo mayor producción científica respecto al tema, esto debido probablemente al poco conocimiento que se tenía sobre la especie, y, por tanto, no mostraba mayor importancia en ese momento (desde 0.85% hasta 3.41%). Sin embargo, los artículos y textos publicados en esta época, fueron indispensables como base de las investigaciones que se conocen hoy en día, pues hicieron un gran aporte a los científicos contemporáneos, para establecer su punto de partida como los escritos de Ma, Fong, Giraldo y Torres, entre otros.

Según la Arenas¹⁰⁰, los primeros estudios realizados para el género *Aotus sp.* se llevaron a cabo en 1812 por Humboldt describiendo en primera instancia una sola especie (*Aotus trivigatus*), cuya distribución abarcaba todo Centro y Suramérica. No obstante, no fue posible encontrar la publicación original de aquella fecha. Por otro lado, con la revisión del presente estudio se encontró que las primeras publicaciones conocidas sobre el tema, corresponden al año 1971 publicado por Almann y Kass¹⁰¹ sobre los campos visuales de los monos búhos¹⁷.

En la búsqueda de soluciones alternas a problemas de salud para el hombre y demás especies, que se han presentado en el transcurso de la historia, las investigaciones con el mono búho han tomado fuerza, pues se ha podido apreciar que, hasta el momento, las especificaciones que hay sobre los ejemplares generan alternativas de tratamientos, vacunas o intervenciones

en el hombre para conservar su integridad. Lo antedicho, se evidencia en las publicaciones encontradas a partir del año 2006 hasta hoy, como es el caso de Jordán y colaboradores¹⁰² que sugieren que el modelo de mono *Aotus* puede desempeñar un papel en el desarrollo preclínico de las vacunas en etapa previa a la eritrocítica de *P. vivax*, o como es el caso de Kasey¹⁰³, que en el 2015 en su estudio con adenovirus humanos demostró su replicación en monos del Nuevo Mundo, cosa que no pasa en ratones, asegurando que son un modelo experimental idóneo.

Dentro de los temas que recobran mayor importancia sobre *Aotus sp.*, son los referentes a la experimentación con este mismo (22.22%), pues bien es cierto que el modelo animal no humano ha cobrado bastante importancia en los laboratorios científicos, y aún existen campos de investigación que están sin explorar. No obstante, los temas que siguen en orden de investigación son la importancia de *Aotus sp.* en vacunas (13.67%) y el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (11.96%). Lo anterior es evidente, ya que es necesario contemplar estas dos líneas, pues se hace necesario entender lo que a inmunología refiere en el caso de *Aotus sp.* y correlacionarlo con los humanos, para así, dimensionar cuáles son los puntos de mayor importancia que deben ser tenidos en cuenta en el momento de crear una vacuna y evaluar su efectividad¹⁰⁴.

Como se puede constatar en este estudio, una gran cantidad de países están involucrados en la investigación con *Aotus sp.* Sin embargo, la gran mayoría de éstos se centran en Estados Unidos (35.89%) y Colombia (30.76%). La razón más tácita, es la amplia distribución del mono en estudio, en todo el continente. Así mismo, los avances que ha proporcionado Colombia en el estudio de malaria en *Aotus sp.* han sido reconocidos globalmente por llegar a estar muy cerca de crear una vacuna que proteja a los seres humanos, siendo una problemática existente a nivel mundial^{56,58}.

En el país, estos animales representan la posible solución a una enfermedad que ha cobrado miles de vidas. Es por esto que, Colombia es uno de los países que mayores investigaciones ha realizado con dichos primates (30.76%), como se observó en la consolidación de los documentos contemplados en el presente estudio.

Otro de los aspectos tenidos en cuenta durante el desarrollo de este trabajo, fue la parte inmunológica de *Aotus sp.* enmarcándose principalmente, en la descripción detallada del CMH tanto clase I como clase II, evidenciando que el 42.85% corresponde en su mayoría a dicho tema. Como lo afirma Suárez⁴⁷, Reyes y cols⁵⁶, Pico de Coaña y cols⁴⁵, en el género se han caracterizado completamente los genes de clase I y los de clase II, mostrando una identidad superior al 80%, comparándolo con humanos, demostrando su viabilidad como modelo experimental, ya que es ahí donde se encuentra la región DR que ha sido foco indispensable para pruebas de vacunas, de presentación de péptidos y de resultados de los monos a distintos tratamientos. Además, Suárez⁴⁷, afirma que tanto en humanos como en *Aotus sp.* los loci mayormente polimórficos se ubican en la región HLA-B Clase I y HLA-DRB en clase II para humanos, y/o CMH-B Y CMH-DRB para monos respectivamente, en contraposición de un CMH-DRA con muy bajo polimorfismo para los dos casos. sin embargo, Ampudia y colaboradores⁵³, describieron homología en un 87% con el alelo HLA-A (CMH-A) a nivel de proteínas y aminoácidos, implicados en la unión del péptido antigénico.

Con respecto a las inmunoglobulinas de la cadena pesada y su relevancia en la producción de anticuerpos en la respuesta inmunitaria, Hernández y colaboradores³⁸ afirman que *A. nancymae*, presenta similitud de aminoácidos en IGHV1, IGHV2, IGHV3, IGHV4 e IGHV7 con respecto al humano en un porcentaje del 91%.

Otro aspecto inmunológico, a pesar de ser poco nombrado en las referencias tenidas en cuenta en el presente escrito, pero que tiene gran relevancia en el proceso de predicción de la regulación del sistema inmune humano son las citoquinas. Hernández y colaboradores⁴⁶ en el 2002, evidencia la homología de estas mismas con el humano, llegando tener gran similitud e incluso a ser idénticas. Algunas de las citoquinas descritas son la IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ y el TNF- α . presentando homología para nucleótidos entre el 92% y el 99%, mientras que para el caso de aminoácidos presenta una homología entre el 88% y el 100%. También se describe la similitud que existe entre los TCR- α y TCR- β poseen una analogía mayor del 80% y 77% respectivamente.

En cuanto a especies, se pudo evidenciar que hay discrepancias en su descripción tanto a nivel mundial como a nivel nacional. Lo anterior se corrobora, por ejemplo, con la descripción realizada por Hershkovitz¹⁰⁵ en 1983 donde clasifican las especies de *Aotus sp.* en 2 grupos. Aquí, se diferencian el grupo de cuello gris que incluye *A. brumbacki*, *A. trivigatus*, *A. vociferans* y *A. lemurinus* (subespecies *lemurinus* y *griseimembra*). Mientras que el grupo de cuello rojo contiene *A. nancymae*, *A. miconax*, *A. infulatus*, y *A. azarae* (Subespecie *azarae* y *boliviensis*).

No obstante, Camargo⁵, en 2009 basada en la publicación de Hershkovitz, muestra una clasificación brevemente diferente, ya que en este caso las especies de cuello gris son *A. Lemurinus* (subespecies, *A. lemurinus lemurinus*, *A. lemurinus zonalis* y *A. Lemurinus griseimembra*), *A. herskovitzi*, *A. trivigatus*, *A. Brumbacki*, y *A. vociferans*. Y las especies de cuello rojo son *A. nancymae*, *A. miconax*, *A. azarae*, *A. nigriceps* y *A. infulatus*.

Las especies mayormente encontradas en Colombia son *A. griseimembra* y *A. vociferans* según lo hallado en el presente estudio. Por otro lado, el ministerio de ambiente, vivienda y desarrollo territorial¹⁰⁶ en el convenio 10F/2011 para el proyecto “Estudio del género *Aotus* al

sur de la amazonia colombiana Fase I (CAMPO)” encontró que la población utilizada pertenecía a los géneros *A. nancymaae* y *A. vociferas* únicamente. Sin embargo, Suárez⁴⁷ reporta en 2017 que, a la fecha, hay 7 especies descritas en Colombia las cuales incluyen además de las mencionadas anteriormente *A. nancymaae*, *A. lemurinus*, *A. zonalis*, *A. brumbacki* y *A. jorgehernandezii*.

En la actualidad *Aotus sp.*, representa el mejor modelo para estudios de malaria, teniendo como representante *A. griseimembra*, que gracias a su alta susceptibilidad a la infección en ambas especies de *Plasmodium*, ha servido para realizar múltiples ensayos de vacunas contra la malaria, además de conocer su patogenia y reacción a distintos fármacos. Todo lo anterior, se basa en la extra polarización que ello pueda tener con los humanos como lo demuestran, Siddiqui y cols¹⁰⁷ en 1987 durante un experimento con *A. lemurinus griseimembra*, que tras ser infectados con *Plasmodium falciparum*, estaban completamente protegidos sin evidencia de parasitosis detectables en examen de sangre de gota gruesa, siendo inmunizados previamente con la proteína precursora de la capa de merozoito y sus fragmentos de procesamiento. Igualmente, en el 2002 Herrera y cols⁹⁶, afirman que *Aotus lemurinus griseimembra* representa el mejor modelo actual de primates de malaria, gracias a su alta susceptibilidad a la infección por esporozoitos de ambas especies de *Plasmodium*. Además, de la correlación entre los epítopes de células B y T reconocidos por humanos y por monos inmunizados, identificando reactividad cruzada entre reactivos para citoquinas humanas y de *Aotus sp*^{49,81,108}.

Según Moreno¹⁰⁹ el género *Aotus* ha sido de gran importancia en la investigación de la biología y la patogenia de la malaria, especialmente debido a que *Plasmodium* invade los eritrocitos. Así mismo, demostró que los humanos poseen homología > 95% con primates del Nuevo Mundo, con esto, apoyó el uso de los monos o sus células para continuar los ensayos

involucrados en el estudio de la malaria. Shaw¹¹⁰ reafirma lo anterior porque asegura que en el cultivo *in vitro* de *Plasmodium* a largo plazo se prefiere utilizar glóbulos rojos inmaduros (reticulocitos), en lugar de glóbulos rojos maduros como célula diana para el crecimiento del parásito³⁷.

No obstante, en el presente documento, se evidenció que el mono nocturno no solo ha sido tenido en cuenta en pesquisas de malaria (35.8%), sino que se ha involucrado en patologías como hepatitis A (1.23%), aterosclerosis (1.23%), *M. tuberculosis* (1.23%), dengue (1.23%), zika (1.23%), virus Epstein Barr (1.23%), enfermedades gastrointestinales (1.75%), citogenética (14.81%), entre otros, como lo presenta por ejemplo, Guerrero y colaboradores³⁷, en 2003, afirmando que *Aotus nancymae* se ha convertido en un modelo experimental ideal para el estudio inmunológico y fisiopatológico de agentes infecciosos como *Plasmodium falciparum* y *Mycobacterium tuberculosis*, observando diversidad entre los linfocitos, encontrando homologías superiores al 70% con respecto a los humanos^{36,56,82,111}.

Con respecto a la genética, se pudo observar, que los primates no humanos (*Aotus sp.*), presentan gran variedad cariotípica, mostrando normal desde 46 hasta 58 cromosomas, a causa de, poseer polimorfismo cromosómico asociado a una translocación robertsoniana de los cromosomas 13 y 14, suponiendo una fusión telómero-telómero. De acuerdo a los estudios revisados en la presente investigación, se pudo observar que la variación de los cariotipos es independiente del sexo del primate *Aotus sp.* asociado, ya sea macho o hembra, además que no existe correlación entre características fenotípicas específicas de cada cariotipo, para hacer las respectivas diferenciaciones, como lo afirman Ma²⁸, Giraldo y colaboradores³³ y otros autores^{19,32,112-114}

De otro modo, se encontró que Pyeritz¹¹⁵ afirma que en los humanos el cariotipo normal incluye 46 cromosomas, donde 44 son autosomas y los otros 2 son los cromosomas sexuales (XX en mujeres y XY en hombres)¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Lo anterior se puede asociar a la reorganización o mutación de genes presentando diferentes comportamientos cromosómicos, teniendo en cuenta, también la influencia que presenta el entorno y actividades realizadas por las especies.

Por último, se quiere mencionar que las docentes Edith del Carmen Hernández Rojas⁴⁶, Gloria Esperanza Trujillo y Sandra Mónica Estupiñan³⁶ de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, han hecho parte de investigaciones asociadas a *Aotus sp.* (**No se aprecia resultado específico en este documento**).

7. CONCLUSIONES

- Se presenta diversidad cariomórfica del género con respecto a la humana (6 cariomorfos diferentes de *Aotus sp.* vs cariotipo único en humanos).
- Las áreas de estudio a nivel inmune más relevantes en *Aotus sp.* son CMH, citoquinas, receptores, mediadores o células que intervengan en la activación del sistema inmune.
- En *Aotus sp.* el CMH-DRB es el locus más polimórfico, mientras que el CMH-DRA es el menos polimórfico tanto en *Aotus sp.* como en humano.
- En humano CMH-DRB es principal molécula asociada al control de la inmunidad frente a la malaria, lo cual puede presuponerse igual en *Aotus sp.*
- Los aspectos estudiados a nivel inmune en general se evidencia homología mayor al 77% entre *Aotus sp.* y Humano por lo cual los estudios de infección y respuesta frente a *Plasmodium* sería similar entre estas especies.
- A nivel de Cadena z la homología reportada entre *Aotus sp.* y Humano evidencio el 95.5% a nivel de nucleótidos y 95.7% en aminoácidos; a nivel de TCR-a y TCR-b se evidenció homología de 80% y 77% en aminoácidos respectivamente; a nivel de eritrocitos un 95% y a nivel de citoquinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-g y TNF-a) entre 92-99% nucleótidos y 88-100 aminoácidos.
- *Aotus sp.* ha sido utilizado en estudios de homología inmune, como modelo experimental en vacunas en malaria, dengue, hepatitis A y tuberculosis, entre otros.
- La importancia de *Aotus sp.* como modelo animal radica principalmente en el porcentaje de homología que presenta con los humanos, para realizar estudios previos sobre enfermedades, tratamientos y vacunas, que son de interés científico a nivel mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarro MA, Arbonés JM, Acín S, Carnicer R, Sarría AJ, Surra JC, et al. Animales de experimentación utilizados como modelos en la investigación de la arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2005;17(2):82-93.
2. Romero D, Rumiz D. Capítulo 11: Aotidae. [Internet]. Bolivia; 2010 [Consultado 2019 ene 25]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/265380146_Aotidae
3. Cawthon Lang KA. Primate Factsheets: Owl monkey (*Aotus*) Taxonomy, Morphology; & Ecology. 2005. [Internet]. [Consultado 2018 ago 25]; Disponible en: http://pin.primat.wisc.edu/factsheets/entry/owl_monkey/taxon.
4. Hernández S. El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *Biomedicina*. 2006;3(2):252-256. [Internet]. [Consultado 2018 ago 25]; Disponible en: <http://www.um.edu.uy/docs/revistabiomedicina/2-3/modelo.pdf>.
5. Camargo E. Análisis filogenético de diferentes especies del género *Aotus* utilizando el gen mitocondrial citocromo II oxidasa. [Trabajo de grado en biología]. Bogotá D.C.: Pontificia Universidad Javeriana; 2009. [Internet]. [Consultado 2018 ago 25]; Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/11891/CamargoAcostaEmily2009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Mundy N, Morningstar N, Baden A, Fernandez-Duque E, Davalos V, Bradley B. Can colour vision re-evolve? variation in the X-linked opsin locus of cathemeral azaras owl monkeys (*aotus azarae azarae*). *Frontiers in Zoology*. [Internet]. 2016; 13(9):9 [Consultado 2018 dic 15]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913052>.
7. Dixson A. The owl monkey (*aotus trivirgatus*). [Internet]. England; 1983 [Consultado 2018 ago 25]; Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-009-7322-0_3

8. Obaldia N, Kotecka B, Edstein M, et al. Evaluation of artemisone combinations in aotus monkeys infected with plasmodium falciparum. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. [Internet]. 2009;53(8):3592-3594. [Consultado 2018 abr 05]; Disponible en: <http://aac.asm.org/content/53/8/3592.abstract>.
9. Espinosa B, Weaver S, Paessler S, Brining D, Salazar M, Kochel T. Susceptibility of the aotus nancymae owl monkey to eastern equine encephalitis. *Vaccine*. [Internet]. 2009;27(11):1729-1734. [Consultado 2018 abr 05]; Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0264410X0900067X>.
10. Collins W, Sullivan J, Jeffery G, et al. The chesson strain of plasmodium vivax in humans and different species of aotus monkeys. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* [Internet]. 2009;80(1):152-159. [Consultado 2018 abr 05]; Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=B6106F6B86CC1387AC1C9239B9162112?doi=10.1.1.624.6463&rep=rep1&type=pdf>.
11. Vargas Madrid M. Evaluación de la población de monos nocturnos (*Aotus* spp.) en la región de frontera Colombia-perú: Densidad poblacional y conservación de *Aotus nancymae* en Loreto, Perú. [Magister en ciencias biológicas]. Bogotá D.C. Universidad Nacional de Colombia; 2013.
12. WordPress. Definición de taxonomía. [Internet]. [Consultado 2019 mar 17]. Disponible en: <https://definicion.de/taxonomia/>
13. Sánchez N, Gálvez H, Montoya E, Gozalo A. Mortalidad en crías de aotus sp. (primates: Cebidae) en cautiverio: Una limitante para estudios biomédicos con modelos animales. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. [Internet] 2006;23(3):221-224. [Consultado 2019 abr 11]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342006000300011&lng=en&tlng=en.

14. Coutinho L, de Brito M, Monteiro F, et al. Analysis of follicular events in owl monkeys (*Aotus azarai infulatus*) using B-mode and doppler ultrasound. *Theriogenology*. [Internet] 2013;80(2):99-103. [Consultado 2019 abr 08]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X13001180>.
15. Castaño J, Cardona D, Botero J. Ecología del mono nocturno andino (*Aotus lemurinus*) en fragmentos de bosque subandinos de Colombia. [Internet] *Primatología en Colombia*. Colombia; 2010. [Consultado 2019 abr 08]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Thomas_DeFler/publication/232709085
16. Katsumura T, Fukuyo Y, Kawamura S, Oota H. A comparative study on the regulatory region of the PERIOD1 gene among diurnal/nocturnal primates. *Journal of physiological anthropology*. [Internet] 2016;35(1):21. [Consultado 2019 sep 18]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680326>.
17. del Portillo H, Cufiño F, Ramírez JM. *Aotus trivirgatus*. [Internet]. 1980:49-55. [Consultado 2018 ago 08]. Disponible en: <https://revistas.lasalle.edu.co/index.php/ls/article/download/4961/3753/>.
18. Menezes A, Bonvicino C, Seuánez H. Identification, classification and evolution of owl monkeys (*Aotus*, Illiger 1811). *BMC Evolutionary Biology*. [Internet] 2010;10(1):248. [Consultado 2019 ago 12]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20704725>.
19. Torres OM, Enciso S, Ruiz F, Silva E, Yunis I. Chromosome diversity of the genus *Aotus* from Colombia. *American Journal of Primatology*. [Internet]. 1998;44(4):255-275. [Consultado 2019 feb 14]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/28SICI%291098-2345%281998%2944%3A4%3C255%3A%3AAID-AJP2%3E3.0.CO%3B2-V>.

20. Thomas G, Wang R, Puri A, Harris R, Raveendran M. Et al. Reproductive longevity predicts mutation rates in primates. *Current Biology*. [Internet]. 2018;28(19):3197. [Consultado 2019 feb 05]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30270182>
21. Mrema J, Marshall P, Hafner D. La cría de los monos aotus para las investigaciones sobre la malaria en el hombre. *Bol Ofsud PaMrn*. [Internet]. 1981;91(1):39-46. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v91n1p39.pdf>.
22. Umaña J, Ramírez J, Espinal C, Saboga1 E. Primates no humanos para investigación biomédica. establecimiento, adaptación y mantenimiento de aotus *limusinas griseimembra'*. *Bol Of Sanã Panam*. [Internet]. 1984;97(1):44-53. [Consultado 2019 mar 24] Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/15883/v97n1p44.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
23. Castaño J. Presencia del mono nocturno andino (*aotus limusinas i. geoffroy-st. hilaire*, 1843) en fragmentos de bosque de la cuenca media del río cauca. *Museo de Historia Natural*. 2005; 9:111-117.
24. Maldonado A. Tráfico de monos nocturnos *Aotus spp.* en la frontera entre Colombia, Perú y Brasil: efectos sobre sus poblaciones silvestres y violación de las regulaciones internacionales de comercio de fauna estipuladas por citas. *Rev. acad. colomb. cienc. exact. fis. nat.* [Internet]. 2011;35(135):225-242. [Consultado 2019 mar 24] Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-39082011000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=es.
25. Curtis D, Rasmussen M. The evolution of cathemerality in primates and other mammals: A comparative and chronoecological approach. *Folia Primatol.* [Internet]. 2006;77(1-2):178-193. [Consultado 2019 mar 06] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415585>

26. Williams L, Coke C, Weed J. Socialization of adult owl monkeys (*Aotus* sp.) in captivity. *American Journal of Primatology*. [Internet]. 2015;79(1). [Consultado 2018 ago 08]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajp.22521>
27. kantha S, Kuraishi T, Hattori S, Ishida T, Kiso Y, Kai C, Suzuki J. Behavioral sleep of captive owl monkey (*aotus lemurinus*) in amami oshima, japan. *International Medical Journal*. [Internet]. 2015;22(6)521-24. [Consultado 2018 nov 18]. Disponible en: [287998794_](https://doi.org/10.1155/2015/287998794)
[Behavioral_sleep_of_captive_owl_monkey_Aotus_lemurinus_in_Amami_Oshima_Japan](https://doi.org/10.1155/2015/287998794)
28. Ma NS, Jones TC, Miller AC, Morgan LM, Adams EA. Chromosome polymorphism and banding patterns in the owl monkey (*aotus*). *Lab Anim Sci*. [Internet] 1976;26(6 pt 2):1022-1036. [Consultado 2019 feb 21]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/828221>.
29. de Oliveira E, Neusser M, Müller M. Chromosome evolution in new world monkeys (*platyrrhini*). *Cytogenetic and Genome Research*. [Internet] 2012;137(2-4):259-272. [Consultado 2019 feb 21]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699158>
30. Ruiz M, Castillo M, Álvarez D, et al. Estudio de 14 especies de primates platirrinos (*cebus*, *saimiri*, *aotus*, *saguinus*, *lagothrix*, *alouatta* y *ateles*), utilizando 10 loci microsateélites: Análisis de la diversidad génica y de la detección de cuellos de botella con propósitos conservacionistas. *Orinoquia*. [Internet] 2007;11(2). [Consultado 2019 dic 02]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=89611203>.
31. Hubler T, Adams P, Scammell J. Laboratory activities to support student understanding of the molecular mechanisms of mutation & natural selection. *The American Biology Teacher*. [Internet] 2015;77(2):118-125. [Consultado 2019 dic 08]. Disponible en: <https://bioone.org/journals/The-American-Biology-Teacher/volume-77/issue-2/abt.2015.77.2.7/Laboratory->

Activities-to-Support-Student-Understanding-of-the-Molecular-Mechanisms/10.1525/
abt.2015.77.2.7.short

32. Fong Ma NS. Chromosome evolution in the owl monkey, *aotus*. American Journal of Physical Anthropology. [Internet] 1981;54(3):293-303. [Consultado 2019 feb 01]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajpa.1330540302>.
33. Giraldo A, Buenos ML, Silva E, Ramírez J, Umaña J, Espinal C. Estudio citogenético de 288 *aotus* colombianos (1). Biomédica. [Internet] 1986;6(1-2):5-13. [Consultado 2019 feb 01]. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1912>.
34. Ramírez JD. Sistema inmunológico. 2008. [Internet] [Consultado 2019 feb 26]. Disponible en: recursos.salonesvirtuales.com
35. Labo'Life. Los linfocitos T: Mediadores de la inmunidad celular. 2014. [Internet] [Consultado 2019 feb 26]. Disponible en: www.misistemainmune.es
36. Estupiñan Torres SM, Trujillo Gama E. Complejo mayor de histocompatibilidad y desarrollo de vacunas. Nova. 2004;2(2):12.
37. Guerrero JE, Pacheco DP, Suárez CF, et al. Characterizing T-cell receptor gamma-variable gene in *aotus nancymae* owl monkey peripheral blood. Tissue Antigens. [Internet]. 2003;62(6):472-482. [Consultado 2019 abr 11]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617030>.
38. Hernández E, Suárez C, Parra C, Patarroyo M, Patarroyo M. Identification of five different IGHV gene families in owl monkeys (*aotus nancymae*). Tissue Antigens. [Internet]. 2005;66(6):640-649. [Consultado 2019 abr 15]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305680>
39. Collins W, Sullivan JS, Jeffery G. Mosquito infection studies with *Aotus* monkeys and

- humans infected with the chession strain of plasmodium vivax. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. [Internet]. 2012;86(3):398-402. [Consultado 2019 abr 15]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403307>.
40. Garzón-Ospina D, López C, Cadavid LF, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Identification and diversity of killer cell ig-like receptors in Aotus vociferans, a new world monkey. PLoS ONE. [Internet]. 2013;8(11). [Consultado 2019 abr 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819253/>
41. del Castillo H, Vernot JP. Estructura primaria de la cadena ζ en el mono del nuevo mundo aotus nancymae / the primary structure of ζ chain in the aotus nancymae new world monkey. Caldasia. [Internet]. 2008;30(2):325-336. [Consultado 2018 ago 25]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/23641898>.
43. Inselburg J, Bzik DJ, LI W, Green KM, Kansopon J, Hahm BK et al. Protective immunity induced in aotus monkeys by recombinant SERA proteins of plasmodium falciparum. Infect Immun. [Internet] 1991; 59:1247-1250. [Consultado 2019 mar 17]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC257834/>
44. Villinger F, Brar SS, Mayne A, Chikkala N, Ansari AA. Comparative sequence analysis of cytokine genes from human and nonhuman primates. J Immunol. [Internet] 1995;155(8):3946-3954. [Consultado 2019 abr 07]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7561102>
45. Pico de Coaña Y, Barrero C, Cajiao I, Mosquera C, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Quantifying aotus monkey cytokines by real-time quantitative RT-PCR. Cytokine. [Internet] 2004;27(4):129-133. [Consultado 2019 mar 17]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466604001371>.
46. Hernández E, Suárez C, Méndez J, Echeverry S, Murillo L, Patarroyo M. Identification,

- cloning, and sequencing of different cytokine genes in four species of owl monkey. *Immunogenetics*. [Internet] 2002;54(9):645-653. [Consultado 2019 abr 07]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466897>.
47. Suárez CF. Caracterización del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en primates del género *Aotus*. [Trabajo doctoral en Ciencias Biomédicas y Biológicas]. Bogotá D.C.: Universidad del Rosario; 2017
48. Patología clínica. El complejo principal de histocompatibilidad (MHC). [Internet]. 2010[Consultado 2019 mar 07]. Disponible en: <http://files.sld.cu/patologiaclinica/files/2010/06/5ta-moleculas-mhc-y-proce-y-present2-ag.pdf>
49. Gómez E, Martínez J, Arnaiz A. El sistema principal de histocompatibilidad humano (hla) y el trasplante hepático. *Medicine*. Elsevier. [Internet] España; 2015:704-719. [Consultado 2019 mar 17]. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0304541212703712.10.1016/S0304-5412\(12\)70371-2](https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0304541212703712.10.1016/S0304-5412(12)70371-2).
50. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 7 ed. España: Elsevier; 2012:1-555.
51. Delves P. Sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) - inmunología y trastornos alérgicos. Manual MSD versión para profesionales. [Internet]. 2017 [Consultado 2019 mar 21]. disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-co/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/sistema-del-ant%C3%ADgeno-leucocitario-humano-hla>.
52. Bonet-Roselló L, Brito-García A, Piedra-Mazorra MJ, et al. El sistema de antígenos leucocitarios humanos de clase II y la infección causada por el virus de la hepatitis C. *Bioquímica*. [Internet]. 2006;31(1):23-33. [Consultado 2019 mar 21]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57631104>.

53. Lugo JS. Caracterización molecular y análisis evolutivo del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I) en primates del nuevo mundo (platyrrhini). [Trabajo de grado para Magister en Biología]. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2014.
54. Moncada C, Guerrero E, Cardenas P, Suarez C, Patarroyo M, Patarroyo M. The T-cell receptor in primates: Identifying and sequencing new owl monkey TRBV gene sub-groups. *Immunogenetics*. [Internet]. 2005;57(1):42-52. [Consultado 2019 abr 11]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711805>.
55. Suárez M. CF, Patarroyo MA, Patarroyo ME. Characterisation and comparative analysis of MHC-DPA1 exon 2 in the owl monkey (*aotus nancymae*). *Gene*. [Internet]. 2010;470(1):37-45. [Consultado 2019 abr 30]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111910003823>.
56. Reyes C, Rojas-Luna R, Aza-Conde J, Tabares L, Patarroyo MA, Patarroyo ME. Critical role of HLA-DR β * binding peptides' peripheral aflanking residues in fully-protective malaria vaccine development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [Internet]. 2017;489(3):339-345. [Consultado 2019 ene 02]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X17310161>
57. Cadavid L, Lun C. Lineage-specific diversification of killer cell ig-like receptors in the owl monkey, a new world primate. *Immunogenetics*. [Internet]. 2009;61(1):27-41. [Consultado 2019 ene 11]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009288>.
58. Suárez CF, Pabón L, Barrera A, Aza-Conde J, Patarroyo MA, Patarroyo ME. Structural analysis of owl monkey MHC-DR shows that fully-protective malaria vaccine components can be readily used in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [Internet]. 2017;491(4):1062-1069. [Consultado 2019 abr 08]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X17315486>.

59. Suárez CF, Cárdenas PP, Llanos- Ballestas EJ, et al. A1 and $\alpha 2$ domains of aotus MHC class I and catarrhini MHC class Ia share similar characteristics. *Tissue Antigens*. [Internet]. 2003;61(5):362-373. [Consultado 2019 abr 08]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1399-0039.2003.00045.x>.
60. Suárez C, Patarroyo M, Trujillo E, et al. Owl monkey MHC-DRB exon 2 reveals high similarity with several HLA-DRB lineages. *Immunogenetics*. [Internet] 2006;58(10):857. [Consultado 2019 ene 02]. Disponible en: <https://search.proquest.com/docview/623351846>.
61. Boada M, Colom A, Castelló N. La experimentación animal. [Internet]. 2011:1-69. [Consultado 2019 ene 02]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2011/80084/la_experimentacion_animal.pdf
62. Umaña JA. Especies silvestres empleados en biomedicina. *Revista de la Universidad de La Salle*. [Internet] 1998; 26:113-120. [Consultado 2019 mar 21]. Disponible en: <https://revistas.lasalle.edu.co/index.php/ls/article/view/4584>.
63. López C, Suárez CF, Cadavid LF, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Characterizing a microsatellite for DRB typing in aotus vociferans and aotus nancymae (platyrrhini). *PLoS One*. [Internet]. 2014;9(5). [Consultado 2019 mar 21]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24820773>.
64. National Academies Press. *Animal biotechnology: Science-based concerns*. [Internet]. Estados Unidos: National Academies Press (US); 2002. [Consultado 2019 abr 12]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207575/>.
65. Epstein M, Hunt R, Rabin H. Pilot experiments with EB virus in owl monkeys (*aotus trivirgatus*). I. reticuloproliferative disease in an inoculated animal. *International Journal of Cancer*. [Internet]. 1973;12:309-318 [Consultado 2019 feb 07]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.2910120202>

66. Sánchez PN, Arias BI, Gálvez CH, Carranza V, Romaina RA. *Escherichia coli* enteropatógena en crías de primate aotus (aotidae) con diarrea en cautiverio. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*. [Internet]. 2015;26(4):657-663. [Consultado 2019 mar 21]. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/11205/10291>.
67. Calderon M, Parra L, Pez C, Alfonso R, et al. *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 antigen immunogenicity in owl monkeys. *Nova*. [Internet]. 2006;4(5):14-26. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <http://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/344/1196>
68. Rajendra R, Brady A, Parks V, Massey C, Gibson S, Abee C. The normal and abnormal owl monkey (*aotus* sp.) heart: Looking at cardiomyopathy changes with echocardiography and electrocardiography. *Journal of medical primatology*. [Internet]. 2010;39(3):143. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149027>
69. Gozalo A, Zerfas P, Starost M, Elkins W, Clarke C. Splenic angioleiomyoma in an owl monkey (*aotus nancymae*). *Journal of Medical Primatology*. [Internet]. 2011;39(6):385-388. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943549/>
70. Babb P, McIntosh A, Fernandez E, Di fiore A, Schurr T. An optimized microsatellite genotyping strategy for assessing genetic identity and kinship in azara's owl monkeys (*aotus azarai*). *Folia Primatologica*. [Internet]. 2011;82(2):107-117. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912137>
71. World Health Organization. Paludismo. [Internet]. [Consultado 2018 sep 18] Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
72. Ministerio de Salud y Protección Social. *Malaria, memorias*. Malaria. 2012.
73. Farías KJS, Machado PRL, Pereira JAC, Imbeloni AA, da Fonseca BA. Antiviral activity

- of chloroquine against dengue virus type 2 replication in aotus monkeys. *Viral Immunology*. [Internet]. 2015;28(3):161-169. [Consultado 2019 ene 08] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4390208/>
74. Obaldía III N, Dow G, Gerena L, et al. Altered drug susceptibility during host adaptation of a *Plasmodium falciparum* strain in a non-human primate model. *Scientific Reports*. [Internet]. 2016;6(1):21216. [Consultado 2019 ene 08] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754742/>
75. McCallum F, Harris I, van Breda K, et al. Evaluation of the 2-aminomethylphenol JPC-2997 in Aotus monkeys infected with *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. [Internet]. 2015;60(3):1948-1949. [Consultado 2019 ene 08] Disponible en: <https://aac.asm.org/content/60/3/1948>
76. Ye Z, Van Dyke K, Rossan R. Effective treatment with a tetrandrine/chloroquine combination for chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Aotus monkeys. *Malaria Journal*. [Internet]. 2013;12(1):117. [Consultado 2019 ene 17] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547773>
77. Burns JM, Miura K, Sullivan JA, Long CA, Barnwell JW. Immunogenicity of a chimeric *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein vaccine in aotus monkeys. *Malaria Journal*. [Internet]. 2016;15(159). [Consultado 2019 ene 08] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975721>.
78. Vanchiere JA, Ruiz JC, Brady AG, et al. Experimental zika virus infection of neotropical primates. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. [Internet]. 2018;98(1):173-177. [Consultado 2019 feb 28] Disponible en: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.17-0322>.
79. CDC. Cómo funcionan las vacunas. 2013. [Internet]. [Consultado 2019 mar 20] Disponible

en: www.salud.gov.pr

80. Organización Colegial de enfermería, Colegio Profesional de Ávila. Las vacunas. 2018. [Internet]. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <http://www.enfermeriaavila.com/PDF/Vacunacion.pdf>.
81. Zamorano J. Curso de vacunología ciro de quadros para latino américa. presentación del sistema inmunitario. 2014. [Internet]. [Consultado 2019 mar 28] Disponible en: https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/01%20Dic%2011_00%20Dra.%20Juanita%20Zamoran%20Sistema%20Inmune%20version%20final%20060514.pdf.
82. Srinivasan P, Baldeviano GC, Miura K, et al. A malaria vaccine protects aotus monkeys against virulent plasmodium falciparum infection. *Vaccines*. [Internet]. 2017;2(14). [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551459/>.
83. García J, Puentes A, Patarroyo ME. Developmental biology of sporozoite-host interactions in plasmodium falciparum malaria: Implications for vaccine design. *Clinical Microbiology Reviews*. [Internet]. 2006;19(4):686-707. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/19/4/686.abstract>.
84. Daubenberger C, Maxence S, Vecino W, et al. Functional and structural similarity of V 9V 2 T cells in humans and aotus monkeys, a primate infection model for plasmodium falciparum malaria. *J Immunol*. 2001;167
85. Singh S, Miura K, Zhou H, et al. Immunity to recombinant plasmodium falciparum merozoite surface protein 1 (MSP1): Protection in aotus nancymai monkeys strongly correlates with anti-MSP1 antibody titer and in vitro parasite-inhibitory activity. *Infection and Immunity*. [Internet]. 2006;74(8):4573-4580. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <http://iai.asm.org/content/74/8/4573.abstract>.

86. Yadava A, Hall CE, Sullivan JS, et al. Protective efficacy of a plasmodium vivax circumsporozoite protein-based vaccine in aotus nancymae is associated with antibodies to the repeat region. PLoS Neglected Tropical Diseases. [Internet]. 2014;8(10). [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <https://doi.org/article/7e135aca2c9d477293013a42d2060944>.
87. Carvalho L, Oliveira SG, Alves FA, Brgido M, Muniz J, Ribeiro D. Aotus infulatus monkey is susceptible to plasmodium falciparum infection and may constitute an alternative experimental model for malaria. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. [Internet]. 2000;95(3):363-365. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <http://www.bioline.org.br/abstract?id=oc00059>.
88. Stanyon R, Rocchi M, Capozzi O, Roberto R, Misceo D, Ventura M. Primate chromosome evolution: Ancestral karyotypes, marker order and neocentromeres. Chromosome Research. [Internet]. 2008;16(1):17-39. [Consultado 2019 abr 11] Disponible en: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2136/sciencejournals/docview/274162301/1E64ED819F64182PQ/8?accountid=50438>
89. Kumar S, Yadava A, Keister DB, et al. Immunogenicity and in vivo efficacy of recombinant plasmodium falciparum merozoite surface protein-I in aotus monkeys. [Internet]. 1995;1(3):325-332. [Consultado 2019 abr 11] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2229908/>.
90. Douglas A, Baldeviano G, Lucas C, et al. A PfrH5-based vaccine is efficacious against heterologous strain blood-stage plasmodium falciparum infection in aotus monkeys. Cell Host & Microbe. [Internet]. 2015;17(1):130-139. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312814004557>.
91. Egan AF, Fabucci ME, Saul A, Kaslow DC, Miller LH. Aotus new world monkeys: Model

- for studying malaria-induced anemia. *Blood*. [Internet]. 2002;99(10):3863-3866. [Consultado 2019 mar 20]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986251>.
92. Cavanagh DR, Kocken CH, White JH, et al. Antibody responses to a novel plasmodium falciparum merozoite surface protein vaccine correlate with protection against experimental malaria infection in aotus monkeys. *PLoS ONE*. [Internet]. 2014;9(1). [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885447/>
93. Salcedo M, Barreto L, Rojas M, Moya M, Cote J, Patarroyo ME. Studies on the humoral immune response to a synthetic vaccine against plasmodium falciparum malaria. *Clin. exp. Immunol.* 1991;84:122-128.
94. McHenry A, Barnwell J, Adams J. Plasmodium vivax DBP binding to Aotus nancymae erythrocytes is duffy antigen dependent. *Journal of Parasitology*. [Internet]. 2010;96(1):225-227. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883003/>
95. Obaldia N, Stockelman MG, Otero W, et al. A plasmodium vivax plasmid DNA- and adenovirus-vectored malaria vaccine encoding blood-stage antigens AMA1 and MSP1 42 in a prime/boost heterologous immunization regimen partially protects aotus monkeys against blood-stage challenge. *Clinical and Vaccine Immunology*. [Internet]. 2017;24(4):1-16. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5382831/>.
96. Herrera S, Perlaza B, Bonelo A, Arévalo M. Aotus monkeys: Their great value for anti-malaria vaccines and drug testing. *International Journal for Parasitology*. [Internet]. 2002;32(13):1625-1635. [Consultado 2019 abr 10] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751902001911>.

97. Gregory M, Kaminski RW, Lugo-Roman LA, et al. Development of an aotus nancymaae model for shigella vaccine immunogenicity and efficacy studies. Infection and Immunity. [Internet]. 2014;82(5):2027-2036. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595138>.
98. Seuáñez HN, Bonvicino CR, Moreira MAM. The primates of the neotropics: Genomes and chromosomes. Cytogenetic and Genome Research. [internet] 2005;108(1-3):3846. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2136/sciencejournals/docview/224215071/1E64ED819F64182PQ/6?accountid=50438>.
99. Mudry MD, Nieves M, Bolzán AD. Chromosomal localization of the telomeric (TTAGGG)_n sequence in eight species of new world primates (neotropical primates, platyrrhini). Cytogenetic and Genome Research. [internet] 2008;119(3-4):221-4. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253032>
100. Arenas D S, Giraldo G MJ, Bueno ML, Rivera Páez FA, López Gartner GA. Caracterización cariológica de tres monos Aotus griseimembra (primates: aotidae) mantenidos en cautiverio Bol. Cient. Mus. Hist. Nat. Univ. Caldas. [internet] 2012;16(2):120-132. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-30682012000200011
101. Allman J, Kaas J. A representation of the visual field in the caudal third of the middle temporal gyrus of the owl monkey (aotus trivirgatus). Brain Research. [internet] 1971;31(1):85-105. [Consultado 2019 abr 18]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899371906354>.
102. Jordan A, Bonelo A, Epstein J, López J, Castellanos A, Manzano M, Hernandez M, Et al. Immune responses and protection of Aotus monkeys immunized with irradiated plasmodium vivax sporozoites. Am J Trop Med Hyg. [internet] 2011;84(2 Suppl):43-50.

- [Consultado 2019 abr 18]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292877>.
103. Karen K, Deal C, Adams R, et al. A replicating adenovirus capsid display recombinant elicits antibodies against plasmodium falciparum sporozoites in Aotus nancymae monkeys. *Infect and Immun.* [internet] 2015;83(1):268-275. [Consultado 2019 abr 18]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368113>.
104. Cardenas P, Suarez C, Martinez P, Patarroyo M, Patarroyo M. MHC class I genes in the owl monkey: Mosaic organisation, convergence and loci diversity. *Immunogenetics.* [internet] 2005;56(11):818-832. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654599>.
105. Hershkovitz P. Two new species of night monkeys, genus Aotus (cebiidae, platyrrhini): A preliminary report on Aotus taxonomy. *American journal of primatology.* [internet] 1983. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajp.1350040302>
106. Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial. Resumen ejecutivo del convenio 10f/2011. PROYECTO: Estudio del género Aotus al sur de la amazonia colombiana Fase I (Campo) [internet]. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.eltiempo.com/contenido/estilo-de-vida/ciencia/ARCHIVO/ARCHIVO-14228757-0.pdf>
107. Siddiqui W, Tam L, Kramer K, et al. Merozoite surface coat precursor protein completely protects aotus monkeys against plasmodium falciparum malaria. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* [internet]. 1987;84(9):3014-3018. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/29316>
108. Calvo J, Oliveira G, Watta C, Soverow J, Parra C, Nardin E. A linear peptide containing minimal T- and B-cell epitopes of plasmodium falciparum circumsporozoite protein elicits

- protection against transgenic sporozoite challenge. *Infect Immun.* [internet] 2006;74(12):6929-6939. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <http://iai.asm.org/content/74/12/6929.abstract>.
109. Moreno D, García R, Ibarrola N, Muro A, Patarroyo M. The *Aotus nancymae* erythrocyte proteome and its importance for biomedical research. *J Proteomics.* [internet] 2017;152:131-137. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391916304560?fbclid=IwAR0bMgbMUkfV61eKhf057W-BvXt5Sl2ZmNsxC12SgpUEIt_YOA1yEBhQVpQ
110. Shaw K, Thomson R, Obaldía N, et al. Insights into an optimization of *plasmodium vivax* sal-1 in vitro culture: The *Aotus* primate model. *PLoS negl trop dis.* [internet] 2016;10(7) [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27463518>.
111. Cassera M, Hazleton K, Merino E, et al. *Plasmodium falciparum* parasites are killed by a transition state analogue of purine nucleoside phosphorylase in a primate animal model. *PLoS One.* [internet] 2011;6(11). [Consultado 2019 ene 24]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214022/>
112. Pieczarka JC, Nagamachi CY, Muniz JA, Barros RM, Mattevi MS. Analysis of constitutive heterochromatin of *Aotus* (cebiidae, primates) by restriction enzyme and fluorochrome bands. *Chromosome Research.* [internet]. 1998;6(2):77-83. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2136/sciencejournals/docview/750845920/6FCED126F52E4476PQ/14?accountid=50438>.
113. Bueno ML. Importancia de la caracterización genética de especies silvestres en zoológicos, unidades de rescate de fauna y centros de acopio. *Lyonia.* [internet]. 2003;3(1).

- [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en:
[https://www.lyonia.org/Archives/Lyonia%203\(1\)%202003\(1144\)/Bueno,%20M.L.%3B%20Lyonia%203\(1\)%202003\(45-56\).pdf](https://www.lyonia.org/Archives/Lyonia%203(1)%202003(1144)/Bueno,%20M.L.%3B%20Lyonia%203(1)%202003(45-56).pdf).
114. Stanyon R, Garofalo F, Steinberg E, Capozzi O, Di Marco S. Chromosome painting in two genera of south american monkeys: Species identification, conservation, and management. *Cytogenet Genome Res.* [internet]. 2011;134:40-50. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335958>
115. Pyeritz R. Fundamentos de genética humana y genómica. [internet]. Holanda; 2017. [Consultado 2019 abr 10]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2197§ionid=174388586#1148064367>
116. Navarro López C. TEMA 37 el cariotipo humano. [Internet]. [Consultado 2019 mar 20] Disponible en: <http://mural.uv.es/monavi/disco/primero/biologia/Tema35.p1||df>
117. Shavrina L, Asher MD, Binn LN, et al. Pathogenesis of hepatitis A in orally inoculated owl monkeys (*aotus trivirgatus*). [Internet]. 1995. [Consultado 2019 mar 20]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.1890470312?fbclid=IwAR240GhhEQzdYMNHvTFen3dW5HwvfqikyYHfsy-iFtJi8okRuLCi2qaaHIE>.