

# LA CRIA DE LOS MONOS AOTUS PARA LAS INVESTIGACIONES SOBRE LA MALARIA EN EL HOMBRE<sup>1</sup>

Karl H. Rieckmann,<sup>2</sup> John E. K. Mrema,<sup>3</sup> Peggy H. Marshall<sup>4</sup>  
y Diane M. Hafner<sup>4</sup>

*El mono dormilón (Aotus) es un importante huésped experimental de la malaria, pero en la actualidad se cuenta con muy pocos ejemplares de ese tipo de simios. Esta escasez obstaculiza las investigaciones para elaborar fármacos y vacunas contra la malaria. Este artículo describe los resultados de la cría de una pequeña colonia de monos Aotus que, realizada en gran escala, podría resolver en parte el problema que representa la escasez de esos primates.*

## Introducción

Los monos dormilones (*Aotus trivirgatus*) de América del Sur han resultado modelos útiles para estudiar una serie de enfermedades del hombre (1-6). El *Aotus trivirgatus griseimembra*, que se encuentra principalmente en el norte de Colombia (7), es por lo general considerado el mejor huésped experimental de la malaria maligna, provocada por el *Plasmodium falciparum* (8). Como resultado de la creciente preocupación ante la disminución de los simios en sus hábitat, se está dando ahora mayor importancia a la conservación y administración de este recurso natural renovable (9, 10); con el fin de satisfacer las necesidades de las investigaciones biomédicas en lo que concierne a la disponibilidad de

estos monos, sin duda será preciso complementar el control de la extracción de los animales de su medio natural con la cría de primates en cautiverio (11).

Este artículo describe los resultados que obtuvimos en la cría de una pequeña colonia de monos dormilones durante un período de tres años y medio. Se seleccionaron al azar parejas, cada una formada por un macho y una hembra, que se alojaron en jaulas individuales; solo se separaron las parejas en los casos de incompatibilidad de comportamiento o de enfermedad. Se tomó en cuenta la opinión de que los índices bajos de nacimientos observados entre los monos dormilones en cautiverio podrían elevarse si se apareaban monos con el mismo cariotipo (12, 13) y se estableció en forma retrospectiva si el modelo cromosómico de las parejas de monos de la colonia tenía alguna relación con los resultados de la reproducción.

<sup>1</sup> Se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 14, No. 3, 1980.

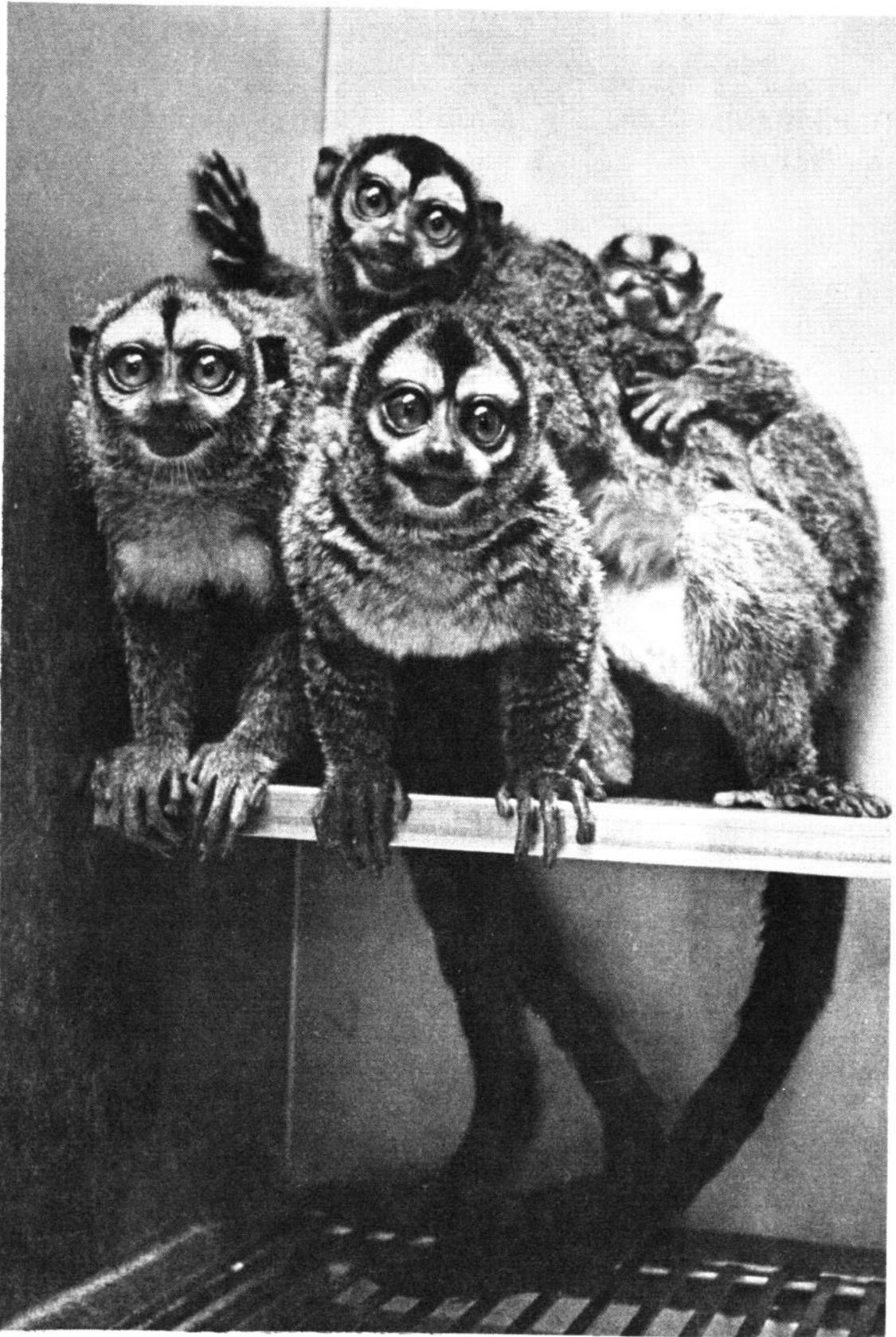
<sup>2</sup> Profesor, División de Medicina Tropical, Escuela de Medicina de la Universidad de Nuevo México, Albuquerque, Nuevo México 87131, EUA. Este trabajo fue respaldado por la Asociación Internacional de Fomento, contratos Nos. AID/ta-C-1259 y AID/DSPE-C-003a.

<sup>3</sup> Profesor Adjunto, División de Medicina Tropical.

<sup>4</sup> Técnica en Investigaciones Zoológicas, División de Medicina Tropical.

## Materiales y métodos

La mayoría de los monos dormilones adultos de nuestra colonia son *A. t. gri-*



Una pareja de monos dormilones colombianos (*A. t. griseimembra*) con su cria. (Foto: J. M. Evans.)

*seimembra* (14, 15), con pelaje fenotípico B (16), capturados en Colombia y trasladados posteriormente a nuestras instalaciones para simios durante 1973 y 1974. Se utilizó la mayoría de ellos en experimentos de investigaciones sobre la malaria que incluían una o más exposiciones a infecciones por *Plasmodium falciparum*, de carácter subletal y eliminadas mediante la administración de fármacos. Durante los dos o tres primeros años de cautiverio, los simios estuvieron en grupos de tres o cuatro por jaula, sometidos a condiciones y a una dieta similares a las descritas con anterioridad (8); en este período se reprodujeron solo algunas veces.

En julio de 1976, cuando se dispuso de más jaulas, se aparearon algo arbitrariamente cuatro machos y cuatro hembras, sobre la base de la compatibilidad de su comportamiento; se colocó cada pareja en una jaula separada. Durante los 18 meses siguientes se formaron 12 parejas más que se alojaron en sus respectivas jaulas (cuadro 1). Este apareamiento incluyó otros dos *A. t. griseimembra* de Colombia, utilizados antes en otro lugar para investigaciones oftalmológicas, y dos monos *Aotus* machos de Bolivia, con fenotipos distintos de los simios colombianos. Se vigiló cuidadosamente el comportamiento de las parejas para asegurarse de que no existía incompatibilidad y, cuando se observó que luchaban entre sí, se separaron los integrantes de la pareja y, si era posible, se les asignó un nuevo compañero más afín. Así, en el curso del estudio se cambiaron los integrantes de cuatro parejas. En ningún momento se intentó aparear los monos según la afinidad de sus cariotipos. Las crías permanecían en la jaula de sus padres hasta llegar aproximadamente al año de edad. Luego se las separaba de los padres para colocarlas con otros monos compatibles nacidos en cautiverio.

Se trató de establecer los cariotipos de las parejas de padres y de sus crías de mayor edad cuando en la colonia ya habían

nacido vivos más de 12 simios. Se extrajeron aproximadamente 2 ml de sangre a cada mono, la cual se colocó en tubos tratados con heparina que contenían 2 ml de Mezcla Nutriente F10 (GIBCO, Grand Island, Nueva York) y se enviaron dichos tubos a la Dra. Nancy Ma, de los laboratorios Pathobiology, Inc., Marlboro, Massachusetts. Después de realizar el cultivo de leucocitos de estas muestras de sangre periférica (17), se trataron los frotis de cromosomas de la metafase para identificar las bandas G y se los fotografió para analizar los cariotipos (16). No revelamos a la Dra. Ma la identidad de las parejas y sus crías hasta que ya nos había remitido los resultados.

## Resultados

En la colonia de monos *Aotus*, que comprendía 34 ejemplares colombianos y dos bolivianos, nacieron vivos 47 simios y se produjeron cuatro abortos durante un período total de apareamiento de 542 meses (cuadros 1 y 2). Esto representa un promedio de alrededor de una cría nacida viva por cada año que cohabitaba una pareja. Tres de las crías viables fueron el resultado de apareamientos entre monos bolivianos y colombianos.

El cuadro 1 muestra que 18 de las 19 hembras parieron por lo menos una cría viva durante el período de siete a 42 meses en que convivieron las distintas parejas. Dos de las monas tuvieron una cría viva; ocho, dos; cuatro, tres, y cuatro monas tuvieron cuatro o más crías vivas. Los nacimientos parecieron tener una distribución aleatoria en todo el año y el índice de supervivencia de las crías nacidas vivas fue del 95.7%. El período de gestación, definido según el intervalo más breve entre el apareamiento y la parición o entre dos pariciones sucesivas, abarcó menos de 146 días en tres de los casos.

El análisis cariotípico de 34 *A. t. gri-*

CUADRO 1—Crías engendradas por monos del género *Aotus* con cariotipos diferentes, entre julio de 1976 y diciembre de 1979.

No. de los padres		Cariotipo de los padres				1976				1977				1978				1979			
M	H	M	H	M	H	7-9 <sup>a</sup>	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12		
45	86	II	II	A	M-II <sup>c</sup>	←	A <sup>b</sup>														
04	06	III	III	M-II		←															
14	42	IV	III	M-IV		←															
91	48	II	III	H-II		←															
31	31	II	II			←															
12	43	III	III		H-IV	←															
19	94	II	II			←															
19	50	II	III			←															
96	94	II	II			←															
57	54	II	II		H-II	←															
21	93	III	III			←															
44	35	IV	IV			←															
28	38	IV	IV			←															
28	07	IV	II			←															
90	31 <sup>c</sup>	III	II			←															
90	H27 <sup>f</sup>	III	III			←															
70	92	III	III			←															
47	53	III	III			←															
H1 <sup>f</sup>	H5 <sup>f</sup>	II	II			←															
B4 <sup>g</sup>	82	VI	II			←															
B3 <sup>g</sup>	51	VI	II			←															

<sup>a</sup> Los números arábigos se refieren al mes del año.

<sup>b</sup> A = aborto.

<sup>c</sup> M = cría macho; H = cría hembra; los números romanos se refieren al grupo cariotípico.

<sup>d</sup> Las flechas indican el comienzo (←) o el final (→) del período de apareamiento.

<sup>e</sup> La mona 31 fue posteriormente apareada con el mono 91 (que figura más arriba en el cuadro).

<sup>f</sup> El Dr. E. Hultsch, de Retina Foundation, Boston, Massachusetts, envió los monos H1, H5 y H27.

<sup>g</sup> La compañía Primate Imports, Inc., Nueva York, N.Y. donó los monos B3 y B4, originarios de Bolivia.

**CUADRO 2—Síntesis de los resultados del apareamiento de diversos grupos de monos del género *Aotus*, entre julio de 1976 y diciembre de 1979.**

Cariotipo de la pareja de padres	Totales				Promedio de tiempo de apareamiento (meses)	Promedio del número de crías nacidas vivas durante cada 12 meses de apareamiento
	No. de parejas	Período de apareamiento (meses)	No. de crías nacidas vivas	No. de abortos		
<i>Cariotipos idénticos</i>						
C II	14	358	30	4	25.6	1.0
C III	6	129	18	2	21.5	1.2
C IV	6	189	13	1	31.5	0.8
C IV	2	40	4	1	20.0	1.2
<i>Cariotipos distintos</i>						
	7	184	17	0	26.3	1.1
<i>Total</i>	21	542	47	4	25.8	1.0

*seimembra* adultos y 16 crías reveló que pertenecían a uno de tres grupos cariotípicos (C): C II ( $2n = 54$ ), C III ( $2n = 53$ ) o C IV ( $2n = 52$ ). Los pares cromosómicos de los tres cariotipos tenían elementos homólogos, excepto el par metacéntrico A1 del C IV, el par acrocéntrico B13 y el par subtelocéntrico B14, ambos del C II (16). Sin embargo, estos tres pares sin homólogos se encuentran como cromosomas únicos en el C III, lo cual indica una hibridación entre monos del grupo C II y del C IV. El apareamiento de dos machos de Bolivia (C VI), con fenotipos diferentes, con dos hembras de Colombia (C II) dio como resultado el nacimiento de monos híbridos. Estos tenían 52 cromosomas que incluían conjuntos haploides del C VI ( $2n = 49$ ) y el C II ( $2n = 54$ ).

El cuadro 2 demuestra que los resultados del apareamiento de simios con el mismo grupo cariotípico fueron similares a los logrados cuando los integrantes de la pareja tenían distintos grupos cariotípicos. Los índices de nacimientos en los tres grupos cariotípicos de monos apareados de acuerdo al cariotipo son también semejantes entre sí.

## Discusión

Los índices de nacimientos y supervivencia de los *A. t. griseimembra* de nuestra colonia han sido considerablemente más elevados que los comunicados con respecto a otras colonias de *Aotus* (12, 13). Los resultados del apareamiento en que únicamente se tomó en cuenta la compatibilidad de comportamiento son también mucho mejores que los observados en colonias donde se formaron las parejas de acuerdo con los cariotipos (13). En realidad, el análisis retrospectivo de los cariotipos paternos efectuado en nuestra colonia reveló que no se habría obtenido ninguna ventaja si se hubiera tratado de aparear simios con cariotipos afines (dicho análisis también confirmó nuestra capacidad para reconocer los monos *A. t. griseimembra* originarios de Colombia por la apariencia de su piel). Si bien son indudablemente importantes el alojamiento adecuado, la aclimatación, la nutrición y los métodos de cría, consideramos que el cuidado personal y el trato afectuoso brindados a estos monos han sido un factor fundamental del éxito logrado en nuestra colonia.

La identificación reciente de un mono híbrido, probablemente el resultado de la unión de integrantes de la especie *A. t. trivirgatus* de Brasil y de la *A. t. griseimembra* de Colombia, fue el primer indicio de que monos del género *Aotus* con fenotipos diferentes podían engendrar crías viables (18). Los tres ejemplares nacidos vivos en nuestra colonia, después de aparear monos de Bolivia y de Colombia con fenotipos diferentes, indican que los *Aotus* de otras regiones de América del Sur pueden también tener crías híbridas. Será interesante comparar los resultados del apareamiento de esos monos con los obtenidos con simios con los mismos fenotipos, y observar la fertilidad de sus crías híbridas.

Las distintas variedades de monos *Aotus* difieren en cuanto a su susceptibilidad ante los parásitos que provocan la malaria en el hombre, en particular *P. falciparum* (8, 19). El *A. t. trivirgatus* de cuello dorado del sur de Colombia no resultó sensible a las cepas de *P. falciparum*, virulentas para *A. t. griseimembra* de piel grisásea, originario de la región norte de ese país. En nuestra colonia, los ejemplares de *Aotus* de Bolivia desarrollaron únicamente infecciones leves después de la inoculación con parásitos de la cepa FVO de *P. falciparum*; esto contrasta notablemente con las infecciones agudas y fulminantes observadas en los monos *A. t. griseimembra*. En consecuencia, es importante establecer, una vez que tengan edad suficiente para ser inoculados, la susceptibilidad de nuestros híbridos, productos del cruce de simios de Bolivia y Colombia.

Nuestros resultados señalan que la cría de monos *Aotus* en cautiverio se puede realizar con éxito sin recurrir a costosos análisis cariotípicos de los cromosomas. Es preciso entonces intensificar los esfuerzos para establecer grandes colonias para la cría de *Aotus*, con el fin de proporcionar los huéspedes experimentales que se requieren con urgencia en las investigaciones biomé-

cas. Esas colonias son especialmente necesarias para evaluar los nuevos fármacos y vacunas contra la malaria.

## Resumen

Este informe describe los resultados de la cría de monos dormilones (*Aotus*) de América del Sur, en una pequeña colonia formada por 36 ejemplares. Se aparearon los simios durante un período de siete a 42 meses; nacieron 47 crías vivas y se produjeron cuatro abortos. El índice de supervivencia entre las crías viables fue del 95.7%. Esto representa un promedio de aproximadamente una cría viable por cada año que convivió una pareja. Si bien 44 de las crías fueron el resultado del apareamiento de ejemplares de *Aotus trivirgatus griseimembra* de Colombia, hubo crías híbridas engendradas por parejas integradas por ejemplares de dos especies de *Aotus*, de Bolivia y de Colombia, con fenotipos diferentes.

Estos resultados indican que los *A. t. griseimembra* pueden reproducirse muy bien en cautiverio, sin aparearlos según sus características cromosómicas. El cuidado esmerado y afectuoso proporcionado a estos primates parece ser el factor más importante para lograr el éxito. Es preciso fomentar la cría en gran escala de monos del género *Aotus* para satisfacer las necesidades de las investigaciones biomédicas, especialmente la elaboración y evaluación de posibles agentes contra la malaria. ■

## Agradecimiento

Deseamos manifestar nuestra gratitud al Dr. S. B. Snyder por su asesoramiento y colaboración durante la etapa inicial de formación de la colonia. También agradecemos a L. Dunnahoo su dedicación al cuidado de los animales y a J. M. Evans la fotografía que incluimos. Por último, expresamos nuestro reconocimiento a la Dra. N. Ma de los laboratorios Pathobiology Inc., Marlboro, Massachusetts, por su labor para determinar los cariotipos de los monos.

## REFERENCIAS

- (1) Young, M. D., J. A. Porter, Jr. y C. M. Johnson. *Plasmodium vivax* transmitted from man to monkey to man. *Science* 153:1006-1007, 1966.
- (2) Geiman, Q. M. y M. J. Meagher. Susceptibility of a New World monkey to *Plasmodium falciparum* from human. *Nature* 215:437-439, 1967.
- (3) Collins, W. E. y P. G. Contacos. Transmission of *Plasmodium falciparum* from monkey to monkey by the bite of infected *Anopheles freeborni* mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66:371-372, 1972.
- (4) Bell, S. D. y C. E. O. Fraser. Experimental trachoma in owl monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 18:568-572, 1969.
- (5) Meléndez, L. V., R. D. Hunt, M. D. Daniel, F. G. García y C. E. O. Fraser. *Herpesvirus saimiri*: II. Experimentally induced malignant lymphoma in primates. *Lab Anim Care* 19:378-386, 1969.
- (6) Barahona, H., L. V. Meléndez, R. D. Hunt y M. D. Daniel. The owl monkey (*Aotus trivirgatus*) as an animal model for viral disease and oncological studies. *Lab Anim Sci* 26:1104-1112, 1976.
- (7) Hernández-Camacho, J. y R. W. Cooper. The nonhuman primates of Colombia. En: Thorington, R. W., Jr. y P. G. Heltne (eds.) *Neotropical Primates: Field Studies and Conservation. Proceedings of a Symposium on the Distribution and Abundance of Neotropical Primates*. Washington, D.C., National Academy of Sciences, 1976. Págs. 35-69.
- (8) Schmidt, L. H. Infections with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in the owl monkey-model system for basic biological and chemotherapeutic studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 67:446-474, 1973.
- (9) Moro, S. M. Los primates no humanos como fuente de recursos naturales. En: *Primera Conferencia Interamericana sobre la Conservación y Utilización de Primates Americanos no Humanos en las Investigaciones Biomédicas*. Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica 317, Washington, D.C., 1977. Págs. 217-227.
- (10) Scott, N. J., Jr., T. T. Struhsaker, K. Glander y H. Chiriví. Los primates y sus habitats en Colombia septentrional, y recomendaciones para su administración e investigación futuras. En: *Primera Conferencia Interamericana sobre la Conservación y Utilización de Primates Americanos no Humanos en las Investigaciones Biomédicas*. Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica 317, Washington, D.C., 1977. Págs. 32-53.
- (11) Quevedo, M. M. Algunos fundamentos para una política de conservación y utilización de primates no humanos en Colombia. En: *Primera Conferencia Interamericana sobre la Conservación y Utilización de Primates Americanos no Humanos en las Investigaciones Biomédicas*. Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica 317, Washington, D.C., 1977. Págs. 248-255.
- (12) Elliot, M. W., P. K. Sehgal y L. V. Chalfoux. Management and breeding of *Aotus trivirgatus*. *Lab Anim Sci* 26:1037-1040, 1976.
- (13) Cicmanec, J. L. y K. D. Alexander. Breeding of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*) in a laboratory environment. *Lab Anim Sci* 27:512-517, 1977.
- (14) Elliott, D. G. A review of the primates. *Am Mus of Nat Hist*, Monografías 1 y 2. Nueva York, 1912 y 1913.
- (15) Brumback, R. A., R. D. Staton, S. A. Benjamin y C. M. Lang. The chromosomes of *Aotus trivirgatus*: Humboldt 1812. *Folia Primatol* 15:264-273, 1971.
- (16) Ma, N. S. F., T. C. Jones, A. C. Miller, L. M. Morgan y E. A. Adams. Chromosome polymorphism and banding patterns in the owl monkey (*Aotus*). *Lab Anim Sci* 26:1022-1036, 1976.
- (17) Moorhead, P. S., P. C. Nowell, W. J. Mellman, D. A. Battips y D. A. Hungerford. Chromosome preparations of leukocytes cultures from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20:613-616, 1960.
- (18) Ma, N. S. F., T. C. Jones, M. T. Bedard, A. C. Miller, L. M. Morgan y E. A. Adams. The chromosome complement of an *Aotus hybrid*. *J Heredity* 68:409-412, 1977.
- (19) Collins, W. E., P. S. Stanfill, J. C. Skinner, A. J. Harrison y C. S. Smith. Studies on human malaria in *Aotus* monkeys: IV. Development of *Plasmodium falciparum* in two subspecies of *Aotus trivirgatus*. *J Parasitol* 60:355-358, 1974.

### Breeding of *Aotus* monkeys for human malaria research (Summary)

This report describes the breeding performance of a small colony of 36 owl (*Aotus*) monkeys from South America. The monkeys were paired for seven to 42 months, and there were 47 live births and four abortions. The survival rate among viable offspring was 95.7 per cent. This represents an average of about one viable offspring for each year that a pair was housed together. Although 44 of the offspring resulted from the mating of *Aotus trivirgatus griseimembra* from Colombia, three were hybrid offspring of two phenotypically different pairs of *Aotus* monkeys from Bolivia

and Colombia.

These findings indicate that *A. t. griseimembra* can breed very well in captivity without being matched according to their chromosomal characteristics. Considerate and gentle handling of these primates seems to be the most important factor contributing to successful breeding. In order to meet biomedical research needs for such animals, particularly in the development and assessment of potential antimalarial agents, large-scale breeding of *Aotus* monkeys should be encouraged.

### Criação de macacos *Aotus* para pesquisa da malária nos seres humanos (Resumo)

Este relatório descreve o comportamento da procriação de uma pequena colônia de 36 macacos dorminhocos (*Aotus*), da América do Sul. Macho e fêmea viveram juntos, por pares, de sete a quarenta e dois meses dando como resultado 47 filhotes nascidos vivos e quatro abortos. A taxa de sobrevivência entre a prole viável foi de 95,7%, o que representa uma média de um filhote com probabilidades de viver por cada ano que o casal de símios viveu na mesma gaiola. Apesar de que 44 dos filhotes foram resultado do acasalamento dos *Aotus trivirgatus griseimembra* da Colômbia, três deles eram produtos híbridos de dois pares fenotipicamente diferentes de macacos *Aotus*

da Bolívia e da Colômbia.

Estes achados indicam que *A. t. griseimembra* podem procriar muito bem no cativado mesmo sem estar acasalados de acordo com suas características cromossômicas. Um tratamento suave e considerado na domesticação desses primatas parece constituir a mais importante contribuição para o sucesso de uma criação desse tipo. Para satisfazer as necessidades de pesquisa biomédica para esses animais, particularmente no que se refere ao desenvolvimento e contribuição de agentes potenciais antimaláricos, dever-se-ia encorajar em grande escala a criação de macacos *Aotus*.

### Elevage des singes *Aotus* pour la recherche de la malaria chez l'homme (Résumé)

Ce rapport décrit les résultats de l'élevage d'une petite colonie de 36 singes dormeurs (*Aotus*) d'Amérique du Sud. Les singes furent séparés par couples pendant une période de sept à 42 mois; il y eut naissance de 47 petits animaux vivants et quatre avortements. Le taux de survie parmi les petits viables fut de 95,7%. Cela représente une moyenne d'environ un petit viable par année passée par un couple logé ensemble. Quoique 44 des petits furent le résultat de l'accouplement d'*Aotus trivirgatus griseimembra* de Colombie, trois furent des hybrides de deux couples phénoty-

piquement différents de singes *Aotus* de Bolivie et de Colombie.

Ces résultats indiquent que *Aotus trivirgatus griseimembra* peuvent très bien se reproduire en captivité sans être assortis selon leurs caractéristiques chromosomiques. Traiter ces primates avec égard et douceur semble être le facteur le plus important d'un élevage bien réussi. Il faudrait encourager l'élevage à grande échelle de singes *Aotus* pour répondre aux besoins de recherche biomédicale, surtout en ce qui concerne l'élaboration et évaluation d'agents potentiels contre la malaria.