

PŘIROZENÉ ANIMÁLNÍ MODELY ALZHEIMEROVY DEMENCE

souborný článek

Hana Matušková

Národní ústav duševního zdraví,
Klečany

Kontaktní adresa:

Mgr. Hana Matušková
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klečany
e-mail:
hana.matuskova@biomed.cas.cz

SOUHRN

Matušková H. Přirozené animální modely Alzheimerovy demence

Alzheimerova demence (AD) je neurodegenerativní onemocnění s nejvyšší prevalencí, které nelze v současné době vyléčit. Dvěma základními formami AD jsou forma familiární (autozomálně dominantní onemocnění s časným nástupem rozvoje) a forma sporadická (jejímž nejrizikovějším faktorem je věk). K testování léků a získání informací o mechanismu onemocnění je nezbytné používat animální modely, které by odpovídaly kognitivním, behaviorálním a neuropatologickým symptomům onemocnění. Transgenní animální modely odpovídají spíše familiární formě AD, jejíž pravděpodobnost výskytu je velmi nízká (5 %). Z tohoto důvodu sílí v poslední době snaha vyvinout netransgenní model („natural animal model“) častěji se vyskytující sporadické formy AD, který by poskytl doplňující informace o změnách mozku, ke kterým dochází během stárnutí. Přestože nalezení ideálního „natural“ animálního modelu sporadické formy AD je stále výzvou, existuje několik modelů, které se mu alespoň přibližují, například makak rhesus, bígl nebo osmák degu. Cílem této práce je shrnout animální modely s přirozeným rozvojem patologií, pro které je nejrizikovějším faktorem vysoký věk.

Klíčová slova: Alzheimerova demence, přirozené animální modely, primáti, pes, králík, hlodavci, mini-prasata, ptáci, ryby, kuřecí embryo.

SUMMARY

Matušková H. Natural animal models of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder with the highest prevalence in the population and for which we do not have a cure so far. Two basic forms of AD were described: familial form (autosomal dominant disease with early onset) and sporadic form (where the age is the most important risk factor). The animal models are useful for drug development and obtaining information about the mechanism of the disease. They should follow cognitive, behavioural and neuropathological symptoms of the disease as observed in humans. Transgenic animal model is a commonly used model but represents rather familial form of AD which probability of occurrence is very low (5%). Thus, there is an effort to find a non-transgenic natural animal model which would be relevant to the sporadic form of AD and give us additional information about changes in the brain during the aging. Even though finding of an ideal natural animal model of sporadic form of AD is challenging some models are very close to the ideal like a rhesus macaque, beagle or common degu. The aim of this article is to sum up existing animal models of the natural development of pathologies emerging during aging.

Key words: Alzheimer's disease, natural animal models, non-human primates, dog, rabbit, rodent, mini-pigs, birds, fish, chick embryo.

ÚVOD

Alzheimerova demence (AD) stále patří mezi nejčastější choroby postihující především stárnoucí populaci. Náleží mezi multifaktoriální onemocnění, která nelze v současnosti vyléčit. Hlavními histopatologickými znaky AD jsou extracelulární senilní plaky tvořené agregovaným β -amyloidem a intracelulární neurofibrilární klubka vzniklá hyperfosforylací τ -proteinu.¹ Zmíněné znaky lze nalézt v obou formách AD – familiární i sporadické.

β -amyloid je skupina peptidů (o přibližné velikosti 4kDa), která vzniká štěpením z amyloidního prekursorového proteinu (APP). Štěpení se účastní dvě membránově vázané endoproteázy (β - a γ -sekretáza). Celý mechanismus tvorby β -amyloidu z APP je v současnosti velmi dobře znám. Nejprve β -sekretáza štěpí APP a uvolňuje se derivát, který zůstává vázaný v membráně a který je posléze štěpen γ -sekretázou. V důsledku velmi nepřesného štěpení γ -sekretázy vznikají různé druhy β -amyloidu odlišující se v C-terminální doméně. Nejčastěji se objevuje β -amyloid končící v pozici 40 a 42.² Podobné akumulace agregovaného β -amyloidu, jaké známe u člověka, byly pozorovány také u dalších savců (např. u polárního medvěda, krávy, ovce, prasete, psa, králíka nebo morčete).³ Naopak u hlodavců nedochází ke vzniku plaků, což je dané rozdílnou sekvencí β -amyloidu, která se nachází v N-terminální extracelulární doméně. Jedná se o záměnu tří aminokyselin, a to Arg5 → Gly, Tyr10 → Phe a His1 → Arg.⁴ Z těchto aminokyselin nejvíce podporuje agregaci β -amyloidu glycin.⁵ Nejčastěji se u hlodavců (jako jsou například potkani, myši nebo morčata) navozuje exprese lidského APP pomocí genetické manipulace, která vede k tvorbě senilních plaků. Takto geneticky modifikovaní hlodavci se využívají zejména k pochopení procesu patogeneze familiární formy AD, a patří tedy do skupiny transgenních animálních modelů. Dnes sílí snaha najít netransgenní animální model („natural animal model“), u kterého by docházelo k přirozenému rozvoji znaků s postupujícím věkem a který by v ideálním případě poskytl kompletní obraz sporadické formy AD včetně kognitivních, behaviorálních a neuropatologických markerů.¹

Animální modely jsou rozdělovány na dvě hlavní skupiny, na transgenní a netransgenní. Transgenní modely jsou geneticky modifikovaná zvířata. Mezi netransgenní patří ty se spontánním (přirozeným) vývojem patologických znaků, dále farmakologické nebo chemicky či lézí indukované animální modely.⁶ Cílem tohoto článku je poskytnout přehled o nejdůležitějších přirozených animálních modelech AD.

Primáti

Primáti jsou široce využívaným modelem především pro jejich evoluční blízkost k člověku a vysoce konzervativní sekvenci APP.¹ Nejčastěji je ve výzkumu používán makak rhesus (*Macaca mulatta*) a makak dlouhoocasý (*Macaca fascicularis*) pocházející z Asie, kteří se dožívají přibližně 40 let. Zatímco APP-695 isoforma je zcela homologní mezi člověkem a zmíněnými primáty, v případě isoformy APP-751 existuje několik rozdílných. Stejně jako u člověka dochází s postupujícím věkem ke zvýšení aktivity enzymu β -sekretázy1 a ke vzniku β -amyloidu, který agreguje

a tvoří senilní plaky. Přítomnost neurofibrilárních klubek nebyla u těchto primátů ještě experimentálně potvrzena, vysoká homologie τ -proteinu u lidí a makaka rhesus nicméně naznačuje, že by v jejich mozku mohlo během stárnutí ke vzniku klubek dojít.⁷

Dalším modelem využitelným pro studium AD je lemur maki trpasličí (*Microcebus murinus*), který pochází z Madagaskaru. Ve volné přírodě se dožívá 3–4 let, v zajetí 8–14 let.⁸ V průběhu stárnutí dochází ke spontánnímu vývoji patologických změn typických pro AD, jako jsou např. agregace β -amyloidu (především jeho delší formy), neurofibrilárních klubek, změny v chování či zhoršení kognitivních schopností.⁹ Většina biologických funkcí lemura trpasličího (reprodukční chování, termoregulace nebo pohybová aktivita) jsou závislé na sezonním a cirkadiánním rytmu.¹⁰ Lemuři jsou nokturnální živočichové, během noci jsou aktivní a ve dne odpočívají.⁹ Výsledkem experimentu, ve kterém byli lemuři vystaveni zkrácení dne na méně než 12 hodin, byl pokles sexuální aktivity, přibírání na váze, letargie a pokles behaviorální aktivity.¹¹ Zdá se, že zkrácení délky fotoperiody hraje u *Microcebus murinus* důležitější roli než skutečný věk a zvýšená citlivost tohoto primáta může být výhodná k modelování urychleného stárnutí navozeného její změnou.⁸ Je známo, že spánková deprivace je jeden z možných rizikových faktorů AD.¹²

Dalším rizikovým faktorem je vliv prostředí, a to především v období po narození. Byla zjištěna spojitost mezi zvýšenou přítomností olava v prostředí po narození a vznikem AD v pozdějším věku. U primátů *Macaca fascicularis* byla nalezena latentní exprese genů a proteinů, které jsou součástí amyloidní dráhy a podporují tak vznik AD.¹³

Lze tedy konstatovat, že velkou výhodou použití primátů jako modelu AD je možnost testování jejich kognitivních funkcí pomocí baterie testů podobné těm, které jsou běžně používány pro člověka. Díky podobné anatomické stavbě mozku, kognitivním schopnostem a genové expresi se primáti stávají vysoce validním a unikátním modelem pro studium AD. Stále ovšem patří mezi méně užívané modely kvůli časově náročné péči, finanční náročnosti a etice.¹⁴

Pes (*Canis lupus familiaris*)

Psi vykazují v průběhu života přirozený vývoj jak kognitivní dysfunkce, tak i ostatních změn charakteristických pro AD.¹⁵ Další nespornou výhodou psů je sdílení prostředí s člověkem a relativně snadná manipulace. S postupujícím věkem může docházet u psů, stejně jako u člověka, ke spontánní akumulaci β -amyloidu (jehož sekvence je stejná jako u člověka) a k tvorbě difúzních plaků, které nejsou ještě detekovatelné thioflavinem. Na počátku patologie se tyto plaky ukládají především v prefrontálním kortexu. U psů nebyla nalezena dozralá neurofibrilární klubka, jaká jsou známá u člověka, přestože u nich dochází k hyperfosforylaci τ -proteinu. Pravděpodobnou příčinou je rozdílná sekvence aminokyselin τ -proteinu.¹⁶

Díky zmíněným podobnostem v patologii AD jsou psi používáni ke klinickému testování léčiv zmírňujících projevy této demence. Patří sem např. inhibitory acetyl-

cholinesterázy a memantin – nekompetitivní antagonist NMDA receptoru.¹⁷ Nejčastěji je v experimentální praxi používán bígl, jehož střední délka života se pohybuje okolo 14 let. Jedním z důvodů jsou minimální pohlavní rozdíly ve změnách charakteristických pro AD, což výrazně usnadňuje experimentální výzkum.¹⁸

Obecně lze tedy říci, že pes v pokročilém věku a s poruchami kognice je dobrým animálním modelem pro studium časných fází AD a je vhodný zejména ke klinickému testování léčiv.

Králík (*Oryctolagus cuniculus f. domesticus*)

V porovnání s hlodavci je model králíka fylogeneticky bližší člověku a sekvence β -amyloidu je velmi podobná tomu lidskému. Nicméně při studiu znaků typických pro AD na starých králících nebyla prokázána signifikantní přítomnost patologické akumulace β -amyloidu ani τ -proteinu.¹⁹

Přestože cholesterol a měď jsou nezbytnými komponentami pro normální fungování mozku, byla zjištěna jejich zásadní role při vzniku AD. V souvislosti s tím byl navržen králíčí model krmený vysokocholesterolovou dietou (2 %), který po 8 týdnech vykazoval více než 12 různých patologických změn v mozku odpovídajícím těm u AD včetně akumulace β -amyloidu.²⁰ Celý proces je navíc urychlený přidáním stopového množství (0, 12 ppm) mědi do pití. Na molekulární úrovni došlo ke zvýšení koncentrace β -amyloidu a fosforylovaného τ -proteinu, narušení hematoencefalické bariéry, mikroglie, projevům oxidativního stresu a ztrátě neuronů. Vztah mezi cholesterolem a β -amyloidem je oboustranný. Zvýšená koncentrace cholesterolu v neuronech je doprovázena zvýšeným množstvím β -sekretázy1, která v počátečních fázích štěpí APP za vzniku β -amyloidu. Současně zvýšená koncentrace β -amyloidu blokuje transport cholesterolu a přispívá ke vzniku neurodegenerace.²¹

Lze tedy konstatovat, že králík může být použit k testování různých rizikových faktorů, jako je zvýšená hladina cholesterolu v krvi, spíše než ke studiu základních mechanismů patogeneze AD.

Hlodavci

Osmák degu (*Octodon degus*)

Osmák degu je hlodavec s diurnálním rytmem, u kterého byl zjištěn spontánní vývoj hned několika znaků vyskytujících se u AD, a je tedy řazen do skupiny lepších přirozených animálních modelů tohoto onemocnění. Dochází u něho k expresi APP, intracelulární akumulaci τ -proteinu a vzniku neurofibrilárních klubek a silné reakci astrocytů na zánět. Homologie v sekvenci aminokyselin β -amyloidu mezi osmákem a člověkem dosahuje 97,5 %.²²

Další výhodou osmáka je zvýšená přítomnost neuronů bohatých na acetylcholinesterázu, stejně jako u člověka. Acetylcholinesteráza je enzym skupiny serinových hydroláz, jehož hlavní funkcí je hydrolýza acetylcholinu v synapsích cholinergního systému. Během studia AD bylo zjištěno, že jednou z primárních změn, která se odehrává v mozcích pacientů s AD, je ztráta cholinergních neuronů především v *nucleus basalis Meynerti*, což má za následek

zhoršení kognitivních schopností. Stejně jako u člověka dochází u osmáků během stárnutí ke zvýšenému poškození cholinergního systému a tím ke zhoršení prostorové orientace a rozpoznání objektů.²³ Zajímavé je, že osmák má vysoce vyvinuté sociální chování, a lze proto u něho dobře studovat změny v sociálních vztazích, ke kterým u pacientů s AD dochází. Tyto změny v chování jsou způsobeny nejenom stresovými situacemi, do kterých se postižení pacienti a pečující rodina dostávají, ale také změnami v neuronech frontálního laloku, které mohou být v průběhu AD napadeny.²²

Osmák je v současnosti velmi nadějným modelem AD, u kterého lze studovat jak mechanismy vzniku patogeneze, tak změny osobnosti, které toto onemocnění doprovázejí.

Potkan (*Rattus norvegicus*)

Přestože u potkanů nedochází v průběhu stárnutí k tvorbě senilních plaků či neurofibrilárních klubek, bylo u nich pozorováno zhoršení kognitivních schopností.²⁴ Dále byla zjištěna zeslabená funkce hematoencefalické bariéry, což může být dáno ztrátou nebo změnou morfologie těsných spojů.²⁵ Potkana je proto možné používat ke sledování kognitivních změn vyvolaných fyziologickým stárnutím.

Potkan je využíván také jako farmakologický model AD. V literatuře je často zmiňován potkaní model poškozeného cholinergního systému (cholinergní hypotéza AD) založený na aplikaci látek blokujících cholinergní aktivitu, jako jsou například skopolamin nebo atropin, což má za následek zhoršení paměti.²⁶ Dále je v souvislosti s AD často zmiňována glutamatergní hypotéza. Ta je založená na předpokladu, že dysfunkce glutamatergního systému vede ke kognitivnímu deficitu a ztrátě paměti.²⁷ Glutamatergní model je založen na podávání antagonistů NMDA receptoru, jako jsou fencyklidin či MK-801.²⁸ Další možností je akutní nebo chronická aplikace β -amyloidu do mozku, která se ve většině případů projevuje zvýšenou astrogliózou, hyperfosforylací τ -proteinu či zhoršením paměti.²⁹ Používá se např. model potkana (FAB potkaní model), který vzniká chronickou intracerebroventrikulární aplikací roztoku obsahujícího síran železnatý, β -amyloid₄₂ a buthionin sulfoximin. Tato zvířata modelují nejenom vznik senilních plaků, ale také zvýšený oxidativní stres, ztrátu neuronů, zánět, a tedy i zhoršení paměti.²³ Výsledky experimentu testujícího tento model však ukazují spíše na model raného stadia AD.³⁰

Myš (*Mus musculus*)

Myši jsou nejčastěji využívanými laboratorními zvířaty v kategorii transgenních modelů. Ve skupině netransgenních modelů se zdá být přínosný ke studiu změn vyvolaných stárnutím kmen myši SAMP8 (senescence accelerated mouse prone 8). Tento kmen byl získán selektivním inbreedingem z kmene AKR/J. Je u něj pozorováno zrychlené stárnutí, kratší délka života a senilní změny objevující se v dřívějším věku.³¹ Průměrná délka života je 10–17 měsíců. Mezi změny spojené se stárnutím u kmene SAMP8 patří zhoršení kognitivních schopností (učení, paměť), změny v cirkadiánním rytmu, zvýšený oxidativní stres a zvýšená hladina β -amyloidu dána zvýšenou expresí APP.^{31,32} Depozity β -amyloidu byly nalezeny v hipokampu až ke konci života.³³ Neurofibrilární klubka v mozku

těchto myší nalezeny nebyly, ovšem hyperfosforylovaný τ -protein byl nalezen v kortexu, striatu a hipokampu.³⁴

Geneticky modifikovaní potkani a myši jsou využitelní pro studium mechanismu vzniku familiární formy AD. Změny v kognitivních schopnostech týkající se přirozeného stárnutí lze studovat na potkanech i myších, změny vyvolané urychleným stárnutím např. na myších kmene SAMP8. Další nespornou výhodou hlodavců je možnost indukovat změny pomocí chemické indukce, lézí či farmakologicky.

Morče peruánské (*Cavia porcellus*)

Studie prokázaly významnou podobnost sekvence APP u morčat a lidí. Mělo by tedy docházet k tvorbě identického β -amyloidu.³⁵ Výzkum potvrdil výskyt pouze difúzních plaků obsahujících β -amyloid v hipokampální formaci u morčat starých 48 měsíců (což odpovídá 50 až 60 rokům člověka). Tento nález lze vysvětlit předpokladem, že s postupujícím věkem by mohlo dojít k rozvoji senilních plaků. Nebo by se dala nepřítomnost plaků vysvětlit efektivním mechanismem odstraňování β -amyloidu. Tato alternativní možnost by umožnila získat informace o tom, jak tento mechanismus funguje, a mohla by pomoci i při vývoji nových léčiv AD.³⁶

Mini-prasata

Mini-prasata jsou svou fyziologií a anatomií velmi podobná člověku. To z nich dělá validní model využívaný v biomedicíně. V literatuře nejsou zmiňovány histopatologické změny v souvislosti se stárnutím, proto se mini-prasata používají spíše jako transgenický model pro modelování neurodegenerativních onemocnění, mezi která patří AD, Huntingtonova nemoc či Parkinsonova nemoc. Pro modelování AD se nejčastěji používají mini-prasata nesoucí švédskou mutaci v APP, která zvyšuje patologické štěpení APP β -sekretázou.³⁷

Ryby a ptáci

Mezi další modely, které se dají využít při sledování individuálních změn, patří ryby, např. *Danio pruhořaný* (*Danio Rerio*), nebo ptáci (*Aves*). *Danio pruhořaný* díky své vysoké schopnosti regenerace netvoří znaky typické pro AD, dochází u něho ale s postupujícím věkem ke zhoršení ko-

gnitivních schopností.³⁸ Podobně je tomu u ptáků, u kterých je stáří spojeno se zhoršenou prostorovou orientací a zvýšenou hladinou reaktivních kyslíkových radikálů.³⁹

Kuřecí embryo

Kuřecí embryo sice nepatří mezi typické modely AD, ale je hojně využíváno k rozšíření znalostí o APP. Na základě analýzy sekvence APP genu bylo zjištěno, že je vysoce homologní s lidským genem pro APP, a to ve dvou hlavních izoformách APP-751 a APP-695. Totožná je i exprese genů kódující proteázy, jejichž štěpením vzniká β -amyloid a hlavní β -amyloid degradační enzymy (nepřilysin a ADAM-17) spouštějící neamyloidní dráhu štěpení APP.¹ Zatím nebyly provedeny žádné pokusy se stárnujícími slepicemi, z toho důvodu není známo, jestli se mohou u slepic v pokročilém věku vyvinout změny v mozku typické pro AD.⁴⁰ Nicméně kuřecí embryo je často užíváno pro svou dostupnost a snadnou manipulaci například k testování léčiv ovlivňujících APP, což by mohlo v budoucnosti napomoci potenciální léčbě AD.¹

ZÁVĚR

Přestože nalezení ideálního „natural“ animálního modelu sporadické formy AD je stále výzvou, existuje několik modelů, které se mu alespoň přibližují. Takový model by měl splňovat nejenom patofyziologickou stránku onemocnění (především agregace β -amyloidu a hyperfosforylace τ -proteinu), ale také změny týkající se chování, ke kterým dochází v průběhu AD. Histopatologické změny lze pozorovat v mozkové tkáni u primátů a psů, u kterých dochází k přirozenému rozvoji senilních plaků. Ve skupině hlodavců se zdá být nejvhodnějším modelem sporadické formy AD osmák. Nejběžnější laboratorní zvířata potkan a myš umožňují sledovat např. kognitivní zhoršení vyvolané normálním nebo urychleným stárnutím, nedochází u nich však k rozvoji senilních plaků či neurofibrilárních klubek. Na druhou stranu je lze snadno využít pro navození změn spojených s AD, například intracerebroventrikulární aplikací β -amyloidu nebo podáváním farmak blokujících neurochemické systémy nejčastěji poškozené v průběhu AD. V současnosti jsme odkázáni vybírat jednotlivé modely na základě jejich předností pro různé typy výzkumu a tyto informace se snažit propojovat.

LITERATURA

1. Kaushal A, Wani WY, Anand R, Gill KD. Spontaneous and induced non-transgenic animal models of AD: modeling AD using combinatorial approach. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013; 28 (4): 318–326.
2. Murphy MP, LeVine H. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis* 2010; 19 (1): 311–323.
3. Johnston EM, Chancy MO, Norris FH, Pascual R, Little SP. Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. *Mol. Brain Res* 1991; 10 (4): 299–305.
4. Otvos L, Szendrei GI, Lee VM, Mantzsch HH. Human and rodent Alzheimer beta-amyloid peptides acquire distinct conformations in membrane-

- mimicking solvents. *Eur J Biochem* 1993; 211 (1–2): 249–257.
5. Kříž Z, Klusák J, Křišťofíková Z, Koča J. How ionic strength affects the conformational behaviour of human and rat beta amyloids – a computational study. *PLoS ONE* 2013; 8 (5): e62914.
 6. Dam D, Deyn PPD. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol* 2011; 164 (4): 1285–1200.
 7. Heuer E, Rosen RF, Cintron A, Walker LC. Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. *Curr Pharm Des* 2012; 18 (8): 1159–1169.
 8. Bons N, Rieger F, Prudhomme D, Fisher A, Krause K-H. *Microcebus murinus*: a useful primate model for human cerebral aging and Alzheimer's disease? *Genes Brain Behav* 2006; 5 (2): 120–130.
 9. Languille S, Blanc S, Blin O et al. The grey mouse lemur: A non-human primate model for ageing studies. *Ageing Res Rev* 2012; 11 (1): 150–162.
 10. Aujard F, Dkhissi-Benyahya O, Fournier I et al. Artificially accelerated aging by shortened photoperiod alters early gene expression (Fos) in the suprachiasmatic nucleus and sulfatoxymelatonin excretion in a small primate, *Microcebus murinus*. *Neuroscience* 2001; 105 (2): 403–412.
 11. Perret M. Change in photoperiodic cycle affects life span in a prosimian primate (*Microcebus murinus*). *J Biol Rhythms* 1997; 12 (2): 136–145.
 12. Di Meco A, Joshi YB, Praticò D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (8): 1813–1820.
 13. Bihaqi SW, Zawia NH. Enhanced tauopathy and AD-like pathology in aged primate brains decades after infantile exposure to lead (Pb). *Neurotoxicology* 2013; 39: 95–101.
 14. Verdier J-M, Acquatella I, Lautier C et al. Lessons from the analysis of nonhuman primates for understanding human aging and neurodegeneration diseases. *Front Neurosci* 2015; 9: 64
 15. Bosch MN, Pugliese M, Gimeno-Bayón J, Rodríguez MJ, Mahy N. Dogs with cognitive dysfunction syndrome: a natural model of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9 (3): 298–314.
 16. Head E. Brain aging in dogs: parallels with human brain aging and Alzheimer's disease. *Vet Ther* 2001; 2 (3): 247–260.
 17. Araujo JA, Studzinski CM, Milgram NW. Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29 (3): 411–422.
 18. Head E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832 (9): 1384–1389.
 19. Woodruff-Pak DS, Trojanowski JQ. The older rabbit as an animal model: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17 (2): 283–290.
 20. Sparks DL, Schreurs BG. Trace amounts of copper in water induce beta-amyloid plaques and learning deficits in a rabbit model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (19): 11065–11069.
 21. Woodruff-Pak DS, Agelan A, Del Valle L. A rabbit model of Alzheimer's disease: valid at neuropathological, cognitive, and therapeutic levels. *J Alzheimers Dis* 2007; 11 (3): 371–383.
 22. Tarragon E, Lopez D, Estrada C, Ana G-C, Schenker E, Pifferi F et al. *Octodon degus*: a model for the cognitive impairment associated with Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19 (9): 643–648.
 23. Braidly N, Poljak A, Jayasena T, Mansour H, Inestrosa NC, Sachdev PS. Accelerating Alzheimer's research through “natural” animal models. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28 (2): 155–164.
 24. Fukui K, Omoi N-O, Hayasaka T, Shinnkai T, Suzuki S, Abe K, Urano S. Cognitive impairment of rats caused by oxidative stress and aging, and its prevention by vitamin E. *Ann N.Y. Acad Sci* 2002; 959: 275–284.
 25. Chan-Ling T, Hughes S, Baxter L, Rosinova E, McGregor I, Morcos Yet al. Inflammation and breakdown of the blood-retinal barrier during “physiological aging” in the rat retina: a model for CNS aging. *Microcirculation* 2007; 14 (1): 63–76.
 26. Frautschy SA, Baird A, Cole GM. Effects of injected Alzheimer beta-amyloid cores in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (19): 8362–8366.
 27. Esposito Z, Belli L, Toniolo S et al. Amyloid β , glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track? *CNS Neurosci Ther* 2013; 19 (8): 549–555.
 28. Bardgett ME, Points M, Ramsey-Faulkner C et al. The effects of clonidine on discrete-trial delayed spatial alternation in two models of memory loss. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (8): 1980–1991.
 29. Benedikz E, Kloskowska E, Winblad B. The rat as an animal model of Alzheimer's disease 2009; 13 (6): 1034–1042.
 30. Petrásek T, Skurlová M, Malenínská K, Křišťofíková Z, Matusková H, Šírová J, Valeš K, Řípová D, Stuchlík A. Rat model of sporadic Alzheimer's disease based on application of Abeta42 and pro-oxidative substances exhibits cognitive deficit and alterations in glutamatergic and cholinergic neurotransmitter systems. *Front Aging Neurosci* 2016; submitted in *Frontiers in Aging Neuroscience*.
 31. Butterfield DA, Poon HF. The senescence-accelerated prone mouse (SAMP8): a model of age-related cognitive decline with relevance to alternations of the gene expression and protein abnormalities in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2005; 40 (10): 774–783.
 32. Farr SA, Poon HF, Dogrukul-Ak D et al. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *J Neurochem* 2003; 84 (5): 1173–1183.
 33. Tomobe K, Nomura Y. Neurochemistry, neuropathology, and heredity in SAMP8: a mouse model of senescence. *Neurochem Res* 2009; 34 (4): 660–669.
 34. Canudas AM, Gutierrez-Cuesta J, Rodríguez MI, Acuña-Castroviejo D, Sureda FX, Camins Aet al. Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau in senescence-accelerated mouse (SAM). *Mech Ageing Dev* 2005; 126 (12): 1300–1304.
 35. Sharman MJ, Moussavi Nik SH, Chen MM, Ong D, Wijaya L, Laws SMet al. The Guinea Pig as a Model for Sporadic Alzheimer's Disease (AD): The Impact of Cholesterol Intake on Expression of AD-Related Genes. *PLoS ONE* 2013; 8 (6): e66235.
 36. Bates K, Vink R, Martins R, Harvey A. Aging, cortical injury and Alzheimer's disease-like pathology in the guinea pig brain. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (6): 1345–1351.
 37. Bassols A, Costa C, Eckersall PD, Osada J, Sabrià J, Tibau J. The pig as an animal model for human pathologies: A proteomics perspective. *Proteomics Clin Appl* 2014; 8 (9–10): 715–731.
 38. Choudhary S, Peri A, Kumar MR. Advances in Alzheimers diseases research using zebrafish. *J Pharm Sci Pharmacol* 2015; 4 (3): 451–467.
 39. Coppola VJ, Flaim ME, Carney SN, Bingman VP. An age-related deficit in spatial-feature reference memory in homing pigeons (*Columba livia*). *Behav Brain Res* 2015; 280: 1–5.
 40. Carrodegua JA, Rodolosse A, Garza MV, Sanz-Clemente A, Pérez-Pé R, Lacosta AM et al. The chick embryo appears as a natural model for research in beta-amyloid precursor protein processing. *Neuroscience* 2005; 134 (4): 1285–1300.