

Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden =
Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université

Herausgeber: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden

Band: 37 (2011)

Heft: 2

Artikel: La contribution incontournable du modèle du primate non-humain pour les
neurosciences : aspects scientifiques et éthiques

Autor: Rouiller, Eric M.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-893915>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 15.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

La contribution incontournable du modèle du primate non-humain pour les neurosciences : aspects scientifiques et éthiques

Eric M. Rouiller*

Abstract

The still highly valuable contribution of the non-human primate model to neurosciences: scientific and ethical aspects.

In the history of biomedical sciences, several key knowledge and clinical developments derived from work conducted on the model of non-human primates. Due to its proximity with humans, it is a highly valuable model as biological mechanisms are very similar. However, the same proximity raises ethical issues regarding the use of non-human primates in biomedical experiments. The present article presents an approach to such ethical concern by performing a careful balance of interests, on one side the gain of knowledge and potential clinical application versus the constraints imposed to the animal in the course of the experiment. The article also describes some facets of the conditions/guidelines applied in Switzerland to guarantee a responsible research using non-human primates. Furthermore, arguments against a separation between fundamental and applied research are provided, to be replaced by a concept of continuum in which fundamental research and applied research are not dissociable.

Dans l'histoire des sciences biomédicales, le modèle du primate non-humain a apporté des contributions importantes en termes de gain de connaissance fondamentale et d'application clinique. Parmi les exemples les plus marquants, on peut citer entre autres le développement de différents vaccins (diphtérie, polio, fièvre jaune, rougeole, hépatite B), découverte des facteurs Rhésus, développement de la dialyse rénale, chimiothérapie contre le cancer, greffe de cornée, développement de la cyclosporine pour combattre le rejet d'organes transplantés, modèle animal du diabète et encore plus récemment médi-

caments contre le SIDA. Dans le domaine des neurosciences, le primate non-humain a été utilisé, entre autres, dans le développement d'un modèle de la maladie de Parkinson, sur des singes traités au MPTP, neurotoxique qui engendre une dégénérescence des cellules nerveuses dopaminergiques.

Depuis 2-3 décennies, une sensibilité plus accentuée s'est peu à peu développée dans le public relativement au statut de l'animal. Rappelons les 2 initiatives populaires dans les années 1980 à 1990, qui avaient pour but d'interdire ou de fortement réduire l'expérimentation animale, toutes deux finalement rejetées (par respectivement 73 et 56% des votants). Plus récemment (mars 2010), une initiative visant à l'introduction d'un avocat pour les animaux a été rejetée par 70% des suffrages exprimés. Dans ce contexte, la loi sur la protection des animaux, révisée en 2008, a mis en place des directives qui renforcent l'obligation pour les chercheurs de justifier de manière plus approfondie le recours à un modèle animal. En effet, toute demande d'autorisation pour entreprendre une expérience ayant recours à un modèle animal vertébré requiert une « pesée des intérêts », qui confronte d'une part les contraintes imposées à l'animal (sous la forme de degrés de sévérité ou gravité, allant de 0 à 3) et, d'autre part, les gains de connaissance et les éventuelles applications cliniques. Chaque expérimentateur est tenu de présenter les arguments sur les deux plateaux de la balance, qui seront évalués par une commission d'éthique, en l'occurrence les commissions cantonales de surveillance de l'expérimentation animale.

« Cette » notion de pesée des intérêts se révèle particulièrement sensible dans le cas du modèle du primate non-humain. En effet, considérant la proximité des singes avec l'être humain, c'est un modèle très pertinent du fait de la grande parenté physiologique, mais en même temps cette proximité invite à utiliser ce modèle avec retenue. Nous sommes donc placés ici devant un dilemme, qui justifie une pesée des intérêts approfondie lors de la planification d'une expérience basée sur le modèle du primate non-humain. Il est à relever que les grands singes, dits humanoïdes (babouins, orang-outans, chimpanzés, gorilles, etc.), ne sont pas utilisés en recherche biomédicale en Suisse. Seules des espèces telles que les macaques (singes d'environ 3–10 kg) ou encore les marmousets

* University of Fribourg, Institute of Physiology
Rue du Musée 5, 1700 Fribourg

E-mail: eric.rouiller@unifr.ch

Eric M. Rouiller, Ph. D. in Physiologie (Lausanne). PD (Privat Docent) 1987 Faculty of Medicine Lausanne, PD 1990 Faculty of Sciences Fribourg. Seit 2003 Professor of Neurophysiology, Division of Physiology, Department of Medicine, University of Fribourg. Robert Bing Prize for Neurology (Swiss Academy of Medical Sciences).
<http://www.unifr.ch/neuro/rouiller/collaborators/eric.php>

(moins de 1 kg) sont impliqués dans les recherches biomédicales en Suisse. Est-il encore justifié d'utiliser le modèle du primate non-humain pour la recherche biomédicale? Cette question fondamentale et délicate a été abordée de manière très approfondie par un groupe d'experts indépendants en Grande-Bretagne, qui a publié les résultats de son étude sous la forme d'un rapport (Weatherall Report, 2006, voir bibliographie). Ce groupe d'experts, sur la base d'un survol très exhaustif de la littérature scientifique (plus de 370 articles cités), a conclu que le recours à ce modèle animal reste indispensable, pour le futur prévisible (de l'ordre de 15–20 ans) dans au moins trois domaines, qui sont la biologie du développement et de la reproduction, les maladies infectieuses et, enfin, les neurosciences. Dans ce dernier domaine, c'est bien entendu l'infinie complexité de certaines fonctions cognitives propres à l'homme (aux primates) qui justifie le recours à un modèle animal suffisamment proche de l'être humain. Sur le plan anatomique, il ne fait pas de doute que le cerveau d'une souris ou d'un rat est fort différent de celui de l'être humain, tandis que le cerveau du singe s'en approche de manière frappante. Un exemple de la grande similitude entre singe et homme, contrastant avec une grande différence par rapport aux rongeurs, est celui du système de contrôle des mouvements, le système moteur (voir par exemple Courtine et al., 2007). C'est pourquoi d'ailleurs (grande similitude), le modèle du primate non-humain a contribué de manière significative à de nombreuses avancées dans le domaine des neurosciences (voir par exemple Capitanio and Emborg, 2008). Ces auteurs discutent la contribution du modèle du primate non-humain en neurosciences (domaine qui représente 19% des travaux publiés qui utilisent le primate non-humain comme sujet de recherche), tant pour la recherche fondamentale que translationnelle, en considérant 4 exemples emblématiques, la maladie d'Alzheimer, les symptômes neurologiques liés aux SIDA (NeuroAIDS), la maladie de Parkinson, et les maladies psychosomatiques liées au stress. Ces 4 exemples illustrent l'importance de ce modèle animal pour l'étude de questions neurobiologiques cruciales sur le plan de la santé publique, considérant les énormes impacts de ces pathologies pour les patients atteints et, de manière plus large, pour la société.

Il n'en demeure pas moins qu'il serait inapproprié de déconnecter la recherche conduite sur les rongeurs (souris, rat) de celle conduite sur les primates non-humains. En effet, ces modèles s'inscrivent dans une continuité logique. En effet, pour aborder une question biomédicale, y compris dans le domaine des neurosciences, le plus souvent des investigations préliminaires sont conduites sur le modèle du rongeur

qui, pour des raisons éthiques, permet d'inclure un plus grand nombre d'animaux, une exigence souvent incontournable lorsqu'un système peu connu est étudié. A un certain stade, par exemple lorsqu'une éventuelle application clinique peut être entrevue, alors le recours au modèle du primate non-humain peut représenter une étape indispensable, pour s'assurer de la validité d'une hypothèse sur un système plus proche de l'être humain ou encore pour s'assurer de la sécurité d'une approche thérapeutique, avant un transfert à des patients.

Ce dernier point est illustré de manière représentative dans l'exemple des recherches conduites par le Professeur Martin Schwab de l'Université de Zürich. Suite à des expériences pionnières conduites in-vitro, ayant démontré que, dans le système nerveux central adulte, les fibres nerveuses ne peuvent pas repousser du fait d'un milieu non permissif (molécules inhibitrices, telle que Nogo-A), ce collègue a élaboré sur le modèle du rat et de la souris une approche thérapeutique visant à neutraliser ce type de molécule inhibitrice en utilisant un anticorps. Il a été montré que des rats, ayant subi une lésion incomplète de la moelle épinière, traités avec cet anticorps présentent une meilleure récupération post-lésionnelle que des rats lésés non traités (voir par exemple Gonzenbach and Schwab, 2008). Cette récupération fonctionnelle augmentée est accompagnée d'une repousse ainsi stimulée de fibres nerveuses interrompues par la lésion. Vers la fin des années 1990, ces résultats ont bien entendu suscité de grands espoirs pour traiter des patients ayant subis une lésion de la moelle épinière (para- ou tétra-plégiques). Toutefois, à l'époque, les comités d'éthique devant décider du transfert direct de cette approche du rongeur à l'homme ont émis l'avis selon lequel, une vérification du principe sur un modèle plus proche de l'homme serait souhaitable, également pour s'assurer de la sécurité du traitement pour les patients. Débutées vers 1998, des études conduites sur le modèle du primate non-humain (marmouset et macaque) ont confirmés les résultats obtenus sur les rats (Fouad et al., 2004; Freund et al., 2006, 2007, 2009). De plus, le modèle du primate non-humain permet une meilleure évaluation d'effets secondaires indésirés (par exemple douleurs), ce qui a permis d'établir que le traitement avec les anticorps dirigés contre Nogo-A sont bien tolérés. On peut remarquer que de telles études sont longues et délicates à conduire vu la complexité du modèle du primate non-humain, ainsi que du fait des enjeux éthiques qui sont liés. En effet, le modèle du macaque choisi imposait de pratiquer des lésions de la moelle épinière restreintes, de manière à ne pas imposer une contrainte trop délétère à l'animal, mais cependant suffisante pour être en mesure de détecter un effet

bénéfique de la thérapie testée. Ce compromis se caractérise ainsi par une marge de manœuvre très étroite, qui impose une prise en charge des singes particulièrement soignée et rigoureuse. A cela s'ajoute le respect de directives strictes, en particulier celle introduite en septembre 2010 concernant la détention des animaux par groupe de 2 à 5 singes macaques, dans un espace de 45 m³. Il s'agit ici de concilier les impératifs expérimentaux avec les caractéristiques propres de la vie en groupe de cette espèce de singes. La détention en groupe (devenue obligatoire en Suisse, au contraire de nombreux autres pays) a par ailleurs considérablement amélioré le bien être des animaux, ce qui s'avère très bénéfique également pour l'expérience elle-même et l'interprétation de ses résultats. En Suisse, les expériences qui sont conduites sur les primates non-humains, se font dans le respect des recommandations (16 en tout) émises par le même groupe d'experts anglais (Weatherall report, 2006), qui assurent un standard de très haute qualité, garanti également par une formation irréprochable des collaborateurs qui conduisent ces expériences exigeantes.

Suite aux résultats encourageants obtenus tant sur le rongeur que sur le primate non-humain, la stratégie anti-Nogo-A est actuellement testée cliniquement sur des patients ayant subis une lésion de la moelle épinière. Il faut relever que les études cliniques sont infiniment longues (probablement 5-10 ans dans le cas présent) et incertaines. En effet, l'avantage du modèle animal en général, et du primate non-humain en particulier, est que le même individu peut être comparé avant et après la lésion du système nerveux par exemple (moelle épinière, ou écorce cérébrale). Il est ainsi possible d'établir pour chaque individu une capacité (pourcentage) de récupération fonctionnelle, soit en présence ou en absence d'un traitement. Cette comparaison pré- et post-lésionnelle pour un même individu permet de réduire la variabilité individuelle, ce qui rend plus probable la mise en évidence d'une différence statistiquement significative entre un groupe de singes traités et un groupe de singes non-traités. Bien entendu, dans le cadre d'essais cliniques sur des patients ayant subis une lésion du système nerveux central (moelle épinière ou écorce cérébrale), on n'a pas accès aux performances des patients (par exemples motrices) avant l'accident. Il n'est donc pas possible d'établir pour le même individu un pourcentage de récupération fonctionnelle propre. L'étude clinique est donc basée sur une comparaison uniquement post-lésionnelle d'un groupe de patients non-traité (le plus souvent d'anciennes données) avec un nouveau groupe de patients ayant reçu le traitement. La variabilité individuelle des sujets est telle que la probabi-

lité d'obtenir une différence significative entre les 2 groupes est beaucoup plus réduite que si l'on avait les données pré-lésionnelles de chaque individu. Une récente étude sur le primate non-humain (Kaeser et al., 2010), qui a montré un résultat statistiquement significatif en relation avec le degré de récupération suite à une lésion du cortex moteur lorsque les données pré- et post-lésion sont comparées pour chaque individu, a aussi démontré que si l'analyse est effectuée comme lors d'un essai clinique en comparant deux groupes séparés, alors l'effet observé disparaît, noyé par la grande variabilité individuelle. Ceci explique en partie l'échec de nombreuses études cliniques, qui ne remettent pas forcément en cause un principe thérapeutique, mais résulte des contraintes propres aux études cliniques.

Dans le domaine de la réparation du système nerveux suite à une lésion, la ligne de recherche basée sur l'implantation de cellules souche, bien que fort complexe, est porteuse de grands espoirs. Dans ce contexte, le modèle du primate non-humain est aussi appelé à jouer un rôle crucial (Capitanio and Emborg, 2008), tant pour vérifier des principes élaborés préalablement chez le rongeur que pour tester la sécurité de la stratégie thérapeutique. En effet, l'implantation de cellules souches peut se révéler risquée, par exemple le risque que les cellules implantées puissent donner naissance à des tératomes ou des tumeurs. Ces risques se doivent d'être évalués, à un certain stade avant l'application clinique, sur un modèle le plus proche de l'être humain, de manière à prendre en compte le plus possible les spécificités biologiques du primate. Dans ce contexte, une récente étude pilote sur le singe macaque a fourni un résultat encourageant pour l'application d'un tel traitement, basé sur l'implantation autologue de cellules progénitrices adultes, suite à une lésion du cortex cérébral (Kaeser et al., 2011). L'avantage de cette approche est que le sujet (atteint de la lésion) est son propre donneur de cellules implantées, ce qui ne nécessite pas un traitement parallèle immunosuppresseur pour éviter le rejet de la greffe.

Il est pertinent de s'interroger sur le nombre de primates non-humains impliqués dans la recherche biomédicale en Suisse. Le nombre est d'un peu plus de 300 singes par année, à mettre en perspective avec un peu plus de 600'000 animaux ayant été utilisés dans des expériences soumis à autorisation ou annonce auprès des services vétérinaires cantonaux. La grande majorité des animaux utilisés sont bien entendu des souris et des rats. Il est à relever que ce nombre de primates non-humains d'environ 300 par année (par exemple en 2008) a diminué de plus de 50% entre 2000 et 2008 (voir la figure). La

vaste majorité des singes impliqués dans la recherche biomédicale (90 à 95%) le sont dans l'industrie pharmaceutique, principalement pour des études pharmacologiques (par exemple tests de médicaments, souvent imposés par la loi). Ainsi, ce n'est qu'une petite proportion de singes qui sont enrôlés dans des expériences conduites dans le milieu académique, sur 2 sites (UniZh/ETHZ et UniFr) dont les recherches relèvent principalement du domaine des neurosciences. Outre le respect des recommandations propres aux primates non-humains émises par le groupe d'experts anglais (Weatherall report, 2006), la recherche conduite en Suisse sur les primates non-humains adhère sans réserve aux principes élaborés récemment dans l'initiative intitulée « Déclaration de Bâle » (www.basel-declaration.org), qui pose les principes généraux d'une recherche responsable et transparente faisant appel aux modèles animaux, y compris la promotion de l'initiative des 3R. Dans cette optique, un renforcement de la communication et du dialogue avec le grand public est indispensable, pour mieux expliquer les enjeux de la recherche biomédicale.

Primates-CH-1999-2008

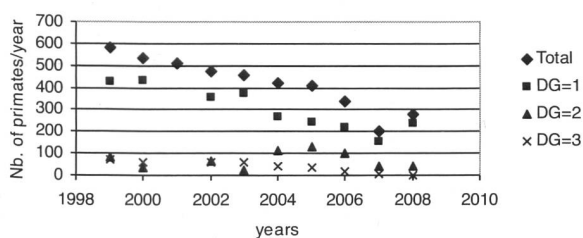


Figure: Nombre de primates non-humains inclus dans des expériences soumises à autorisations en Suisse pour les années 1999 à 2008. Le nombre total est indiqué par les losanges. Les 3 autres symboles indiquent les nombres respectifs lorsque l'on prend en compte les 3 degrés de gravité (DG) prévus par la loi sur la protection des animaux. Il est à relever que la majorité des animaux font partie de la catégorie du degré de gravité le moins contraignant (DG=1). Ces expériences sont souvent étalées sur plusieurs années pour le même animal, ce qui implique qu'un même animal peut apparaître dans cette statistique sur plusieurs années consécutives.

Bien que les quelques études citées plus haut relèvent de la recherche translationnelle, il faut relever que l'un des points forts du modèle du primate non-humain est d'offrir la possibilité d'étudier des aspects plus fondamentaux des neurosciences modernes, s'agissant en particulier de fonctions cognitives supérieures, telle que par exemple des processus attentionnels (Rossi et al., 2007). Bien que pour des tâches cognitives complexes, un relativement long apprentissage soit nécessaire, le modèle du singe macaque se révèle précieux, du fait de la capacité du singe de réaliser des paradigmes comportementaux sophis-

tiqués, telle que des tâches conditionnelles avec délai, ce qui permet de corréliser le comportement avec l'activité de neurones individuels dans diverses régions du cerveau. Ce même modèle du singe macaque a aussi permis de découvrir le célèbre système de « neurones miroir », qui représente un circuit neural commun pour le contrôle des mouvements volontaires du sujet lui-même, mais également de la reconnaissance des actions (voire des intentions) d'autrui, ce dernier interagissant avec le sujet dans un contexte social, pouvant aller jusqu'à couvrir des fonctions relevant de l'empathie et, peut-être, sur le versant pathologique de l'autisme (Rizzolatti et Fabri-Destro, 2008; Cataneo and Rizzolatti, 2009; Rizzolatti and Sinigaglia, 2010; Nelissen et al., 2011). En dépit des progrès de l'imagerie, non seulement fonctionnelle mais aussi structurale pour l'étude de la connectivité cérébrale chez l'homme (par exemple DTI, tract-tracing technique), une résolution cellulaire ne peut à ce stade être obtenue que sur le modèle du singe macaque pour l'étude de réseaux neuronaux qui sont pertinents pour des fonctions cognitives propres à l'être humain (voir par exemple Cappe et al., 2009; Anderson and Martin, 2009 pour de récentes études connexionnelles conduites en Suisse). Il est essentiel de relever à ce stade qu'une distinction entre recherche fondamentale et recherche appliquée (dans le cas présent orientation clinique) serait totalement contreproductive. En effet, cette distinction arbitraire, voulue par certains milieux pour tolérer des expériences sur les primates non-humains que lorsqu'une application clinique est prévisible, est en effet dangereuse. De nombreux exemples montrent que des expériences ayant pour but d'étudier des mécanismes fondamentaux ont conduit, de manière inattendue et bien plus tard, à des applications pratiques: les études pionnières d'enregistrement de neurones isolés sur la préparation chronique du singe macaque effectuant différentes tâches motrices vers les années 1950 et 1960 ont tracé la voie, de manière imprévisible à l'époque, pour des développements tels que des bras robotiques commandés en déchiffrant « la pensée de singes » (Vargas-Irwin et al., 2010) ou d'être humains (Truccolo et al., 2008; Simeral et al., 2011), ou encore pour le concept de stimulations électriques profondes du cerveau utilisées chez des malades parkinsonniens. Toute recherche de qualité est appelée à fournir, tôt ou tard, des applications utiles. La recherche dite fondamentale et la recherche dite appliquée sont indissociables, formant un continuum, constitué de va-et-vient entre tentatives de percer les mystères du cerveau et celles visant à traiter les maladies nerveuses. ■

Bibliographie

- Anderson, J.C., and K.A. Martin (2009). The synaptic connections between cortical areas V1 and V2 in macaque monkey. *J Neurosci.* **29**:11283–11293.
- Capitaino, J.P. and M.E. Emborg (2008). Contributions of non-human primates to neuroscience research. *Lancet* **371**: 1126–1135.
- Cappe C., Morel A., Barone C. and Rouiller E.M. (2009). The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cerebral Cortex* **19**: 2025–2037.
- Cattaneo, L., and G. Rizzolatti (2009). The mirror neuron system. *Arch Neurol.* **66**:557–560
- Courtine, G., M.B. Bunge, J.W. Fawcett, R.G. Grossman, J.H. Kaas, R. Lemon, I. Maier, J. Martin, R.J. Nudo, A. Ramon-Cueto, E.M. Rouiller, L. Schnell, T. Wannier, M.E. Schwab, and V.R. Edgerton (2007). Can experiments in nonhuman primates expedite the translation of treatments for spinal cord injury in humans? *Nat.Med.* **13**:561–566.
- Fouad, K., Klusman, I., and Schwab, M.E. (2004). Regenerating corticospinal fibers in the Marmoset (*Callitrix jacchus*) after spinal cord lesion and treatment with the anti-Nogo-A antibody IN-1. *Eur. J. Neurosci.* **20**: 2479–2482.
- Freund, P., Schmidlin, E., Wannier, T., Bloch, J., Mir, A., Schwab, M.E., and Rouiller, E.M. (2006). Nogo-A-specific antibody treatment enhances sprouting and functional recovery after cervical lesion in adult primates. *Nature Med.* **12**: 790–792.
- Freund, P., Wannier, T., Schmidlin, E., Bloch, J., Mir, A., Schwab, M.E., and Rouiller, E.M (2007). Anti-Nogo-A antibody treatment enhances sprouting of corticospinal axons rostral to a unilateral cervical spinal cord lesion in adult macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* **502**: 644–659.
- Freund, P., Schmidlin, E., Wannier, T., Bloch, J., Mir, A., Schwab, M.E., and Rouiller, E.M (2009). Anti-Nogo-A antibody treatment promotes recovery of manual dexterity after unilateral cervical lesion in adult primates-re-examination and extension of behavioral data. *Eur. J. Neurosci.* **29**: 983–996.
- Gonzenbach, R.R., and Schwab, M.E. (2008). Disinhibition of neurite growth to repair the injured adult CNS: Focusing on Nogo. *Cell Mol. Life Sci.* **65**: 161–176.
- Kaesler, M., Wyss, A.F., Bashir, S., Hamadjida, A., Liu, Y., Bloch, J., Brunet, J.F., Belhaj-Saif, A., Rouiller, E.M. (2010) Effects of Unilateral Motor Cortex Lesion on Ipsilesional Hand's Reach and Grasp Performance in Monkeys: Relationship With Recovery in the Contralateral Hand. *J Neurophysiol* **103**:1630–1645.
- Kaesler, M., Brunet, J.F., Wyss, A., Belhaj-Saif, A., Liu, Y., Hamadjida, A., Rouiller, E.M., Bloch, J. (2011). Autologous adult cortical cell transplantation enhances functional recovery following unilateral lesion of motor cortex in primates: a pilot study. *Neurosurgery* (in press).
- Nelissen, K., Borra, E., Gerbella, M., Rozzi, S., Luppino, G., Vanduffel, W., Rizzolatti, G., Orban, G.A. (2011). Action observation circuits in the macaque monkey cortex. *J. Neurosci.* **31**:3743–3756.
- Rizzolatti, G., and Fabbri-Destro, M. (2008). The mirror system and its role in social cognition. *Curr Opin Neurobiol.* **18**:179–184.
- Rizzolatti, G., and Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci.* **11**:264–274.
- Rossi, A.F., Bichot, N.P., Desimone, R., and Ungerleider, L.G (2007). Top-Down Attentional Deficits in Macaques with Lesions of Lateral Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* **27**: 11306–11314.
- Simeral, J.D., Kim, S.P., Black, M.J., Donoghue, J.P., and Hochberg, L.R. (2011). Neural control of cursor trajectory and click by a human with tetraplegia 1000 days after implant of an intracortical microelectrode array. *J. Neural. Eng.* 2011 Apr. **8**(2):025027. Epub 2011 Mar 24.
- Truccolo, W., Friehs, G.M., Donoghue, J.P., and Hochberg, L.R. (2008). Primary motor cortex tuning to intended movement kinematics in humans with tetraplegia. *J. Neurosci* **28**: 1163–1178.
- Vargas-Irwin, C.E., Shakhnarovich, G., Yadollahpour, P., Mislow, J.M., Black, M.J., and Donoghue, J.P. (2010) Decoding complete reach and grasp actions from local primary motor cortex populations. *J. Neurosci.* **30**: 9659–9669.
- Weatherall report (2006). *The use of non-human primates in research.*
<http://royalsociety.org/The-Weatherall-report-on-the-use-of-non-human-primates-in-research/>