

# ConoScienza

## Sperimentazione animale

perché dobbiamo dire NO

La sperimentazione animale trae origine da una visione meccanicista e riduzionista della natura, che assimila uomini ed animali a macchine, di cui si pensa di poter conoscere il funzionamento attraverso una relazione meccanica tra le parti. In quest'ottica, l'animale-macchina diviene un modello per l'uomo-macchina.

Questa logica dovrebbe fondarsi su precise corrispondenze tra uomo e animale; ogni biologo sa invece che gli animali sono, come tutti gli organismi viventi, sistemi complessi e non macchine e che animali diversi possono presentare alcune caratteristiche anatomiche e fisiologiche simili o uguali, ma molte altre in parte o del tutto diverse. Qualunque dato ottenuto su un animale può risultare

identico, simile o completamente diverso a livello umano e, anche se "a posteriori" verifichiamo una certa percentuale di coincidenza dei dati, tuttavia "a priori" non sapremo se un farmaco o una sostanza saranno utili, innocui o tossici per l'uomo. È dunque l'uomo, su cui è obbligatorio provare qualunque sostanza, farmaco o terapia, la vera "cavia", e la prova sull'animale è solo l'alibi per rendere accettabile una sperimentazione sull'uomo, altrimenti eticamente discutibile.

Queste considerazioni hanno trovato spazio, già da vari anni, in molte pubblicazioni scientifiche.

Anche per quanto riguarda i farmaci, la non predittività di dati ottenuti su animali è ben nota da tempo al mondo scientifico. Si pensi, ad esempio

all'ischemia cerebrale: David Wiebers e collaboratori della "Mayo Clinic", descrissero nel 1990 uno studio in cui si dimostrava che 25 composti in grado di ridurre i danni di tale malattia in vari roditori, gatti e altri animali non risultavano efficaci sull'uomo.

Più recentemente, nel 2004, alcuni scienziati del gruppo di Pandora Pound hanno scritto sul *British Medical Journal*: "È opinione diffusa, sia tra il pubblico che in ambiente medico, che la ricerca sugli animali contribuisca a curare le malattie nell'uomo, tuttavia, tale ipotesi non è suffragata da sufficienti prove.... Prove non sostanziali e affermazioni infondate sono spesso addotte come giustificazione della ricerca sugli animali". Sempre Pandora Pound è tornata sull'argomento 10 anni dopo, affermando che, se gli studi sugli animali producono risultati inaffidabili, qualsiasi sofferenza subita dagli animali perde la sua giustificazione morale, perché il loro uso non può contribuire al beneficio clinico.

Il noto farmacologo Thomas Hartung affermava nel 2009 su *Nature* che la stessa sostanza chimica ha una corrispondenza tra animali diversi tra il 53 e il 60 per cento, risultato analogo a quello riportato da *Lancet* il 4 giugno 2011 (corrispondenza compresa tra il 37 e il 50 %): ma ciò significa che otterremmo un risultato simile anche lanciando una moneta.

Ciò nonostante, ogni anno solo in Italia sono oltre 800 mila gli animali usati in laboratorio, oltre 10 milioni nell'Unione Europea, per testare farmaci, prodotti chimici, pesticidi, ecc. Eppure da decenni sono disponibili metodi alternativi alla sperimentazione sugli animali! L'obiettivo dei metodi sostitutivi è anzitutto quello di utilizzare dati

**È l'uomo,  
su cui è obbligatorio  
provare qualunque  
sostanza,  
farmaco o terapia,  
la vera "cavia",  
e la prova  
sull'animale  
è solo l'alibi  
per rendere  
accettabile una  
sperimentazione  
sull'uomo,  
altrimenti  
eticamente  
discutibile**



ottenuti su sistemi riferibili alla specie umana, come cellule, tessuti, organi, processi metabolici, ecc., valutando poi i risultati ad esempio con sistemi computerizzati che simulino il comportamento dell'organismo umano *in toto*, (come il progetto *Virtual Physiological Human* – VPH). In questa direzione vanno anche nuovi metodi, quali le nuove colture *in vitro* in tre dimensioni, che riproducono l'ambiente umano "in vivo"; le colture integrate multiorgano, in cui più organi, fisicamente separati, sono interconnessi dalla circolazione sistemica; i bioreattori multicompartimentali, che permettono di simulare le interazioni tra organi dell'organismo intero e la reazione a farmaci e sostanze, ma soprattutto gli "organs on a chip", che simulano il funzionamento degli organi umani.

Come spiegano Sarah Adler e coll. (*Toxicology in vitro*, 22, 2008), particolarmente interessante è la possibilità di utilizzare nei metodi citati cellule staminali umane, considerato dagli autori "il metodo più promettente per valutare la tossicità *in vitro*".

Vi è poi l'epidemiologia molecolare, una scienza emergente che collega i fattori genetici, metabolici e biochimici a dati epidemiologici sull'incidenza di malattie, e la tossicogenomica, un metodo di ricerca per monitorare l'espressione dei geni, che consente di osservare il modo in cui una determinata sostanza chimica altera la funzione dei geni all'interno di una cellula umana.

In altre parole l'unico modello dell'uomo è l'uomo stesso, o, se si preferisce, l'uomo non è un ratto di 70 Kg, come è solito ricordare il prof. Thomas Hartung.

*(Introduzione di Gianni Tamino)*

**Ricercatori dell'Università di Israele hanno sviluppato una combinazione terapeutica antitumorale aggirando i test sugli animali, grazie alla tecnologia degli organi umani su chip**

Sempre più evidenze scientifiche mettono in discussione un modello di ricerca basato su esperimenti condotti su animali. Nonostante ciò il modello animale continua a rappresentare incredibilmente il "Gold Standard" nella ricerca biomedica. È tristemente noto, oramai da tempo, che l'85-95% dei farmaci sicuri ed efficaci nei modelli animali, si rivelano poi inutili se non addirittura pericolosi per l'uomo.

Non a caso la comunità scientifica riconosce sempre di più la necessità di focalizzare la ricerca sulla biologia umana, proprio perché i modelli animali, per quanto possano essere migliorati o "umanizzati", non sono in grado di riflettere la complessità delle condizioni umane, mentre sottraggono ingenti risorse alla ricerca.

Notizia recentissima è che, per la prima volta nella storia della ricerca, è stata chiesta l'approvazione alla Food & Drug Administration (FDA) per un nuovo farmaco anticancro non testato su animali. Questo importantissimo traguardo è stato raggiunto da ricercatori israeliani che hanno utilizzato una tecnologia innovativa basata interamente sulla biologia umana.

La tecnologia chiamata *Tissue-on-a-chip*, sfrutta cellule umane e microsensori, ed è in grado di replicare elementi del nostro organismo, meglio di qualsiasi anacronistico e obsoleto modello animale. Il team della Hebrew University ha sviluppato una tecnologia basata su "*organs-on-a-chip*", utilizzando cioè tessuti umani in un dispositivo che imita la fisiologia umana.

Questa tecnologia esiste da oltre 30 anni ma l'equipe del professor Nahmias ha incorporato dei sensori microscopici nel tessuto umano stesso, consentendo al team di monitorare con precisione la risposta del corpo umano a specifici trattamenti farmacologici in combinazione.

I risultati sono stati recentemente pubblicati sulla rivista scientifica *Science Transitional Medicine*.

*Per la prima volta nella storia della ricerca, è stata chiesta l'approvazione alla Food & Drug Administration (FDA) per un nuovo farmaco anticancro non testato su animali*

*"Lo sviluppo di farmaci è un'impresa lunga e costosa, caratterizzata da molteplici fallimenti. La ragione principale di questi fallimenti è che i test clinici (cioè sui volontari umani) sono fundamentalmente basati su informazioni scarse, ottenute da esperimenti su animali che spesso non riescono a riprodurre adeguatamente le risposte del paziente umano"* afferma il Prof. Nahmias.

Gli animali più comunemente utilizzati per i test farmacologici sono i roditori; topi e ratti, che hanno una fisiologia ed un metabolismo diversi dai nostri, portando a una situazione in cui le terapie di successo nei roditori spesso falliscono negli studi clinici. Le cose non cambiano anche se si utilizzano animali più vicini a noi nella scala evolutiva come i Primati Non Umani.

*"Ciò che rende unica la nostra tecnologia è che ci consente di andare oltre ciò che è possibile fare attraverso la sperimentazione animale. Ora siamo in grado di inserire microsensori che ci offrono informazioni in tempo reale sull'azione dei farmaci e sui loro effetti sugli organi umani"*, continua il professor Nahmias.

Utilizzando questa nuova tecnologia, i ricercatori sono stati in grado di dimostrare che due farmaci comunemente usati, il cisplatino (antitumorale) e la ciclosporina (immunosoppressivo), anche a dosaggi sub-tossici, sono in grado di alterare la funzionalità dei tubuli renali con conseguente nefrotossicità. Hanno quindi combinato queste terapie con un farmaco diverso, empagliflozin (Jardiance), utilizzato nei pazienti diabetici, in grado di ridurre il riassorbimento di glucosio a livello renale.

Nahmias ha riferito che "somministrando" il cisplatino o la ciclosporina al suo chip insieme al

farmaco per il diabete, progettato per limitare l'assorbimento di zucchero nei reni, si è subito osservato che il farmaco per il diabete riduceva l'accumulo di grasso e la tossicità dei farmaci antitumorali a livello renale. Da questo test si è giunti alla creazione di un nuovo farmaco anticancro attualmente in attesa di approvazione da parte di FDA.

Gli autori della ricerca hanno cercato poi di indagare se vi fossero evidenze reali a sostegno delle loro osservazioni e hanno scoperto che i malati di cancro che ricevono cisplatino e che assumono anche empagliflozin per il diabete, sono meno inclini alla tossicità renale. Ciò è emerso chiaramente dallo studio retrospettivo condotto su 274 pazienti. Sempre gli autori della ricerca affermano: *“Questa è la prima dimostrazione che possiamo utilizzare tale tecnologia per aggirare gli esperimenti sugli animali, ciò che potrebbe portare a uno sviluppo di farmaci più rapido, sicuro ed efficace. Portare un farmaco al punto di sperimentazione clinica richiede normalmente dai 4 ai 6 anni, centinaia di animali e costa milioni di dollari. Noi l'abbiamo fatto in 8 mesi, senza utilizzare un solo animale, e con costi di gran lunga inferiori”*.

Questo importantissimo traguardo è solo un esempio di ciò che è possibile realizzare nel campo della ricerca biomedica se si ha la volontà di farlo! Ci chiediamo allora quali siano i motivi principali per cui i Nuovi Approcci Metodologici (NAM) basati sulla biologia umana, non vengono utilizzati a dovere.

Pregiudizi, diffidenza verso i nuovi metodi, scarsa conoscenza degli stessi, inerzia, mancanza di formazione specifica, mancanza di fondi. Tutto ciò in contrasto con la Direttiva Europea 2010/63 che stabilisce, anche se purtroppo non

**La Direttiva  
Europea 2010/63  
stabilisce,  
che il ricorso  
agli animali  
a fini scientifici  
dovrebbe essere  
preso in  
considerazione  
solo quando  
non sia disponibile  
una alternativa  
non animale**

Maria Concetta Digiacomo  
Presidente OSA

lo rende obbligatorio, che il ricorso agli animali a fini scientifici dovrebbe essere preso in considerazione solo quando non sia disponibile una alternativa non animale. Grazie ai nuovi approcci metodologici e alle emergenti tecnologie è già possibile fare cose prima improponibili. Queste le parole della dott.ssa Manuela Cassotta, ricercatrice e coordinatore scientifico di OSA (Oltre la Sperimentazione Animale), associazione medico-scientifica che ha come *mission* la promozione di nuove tecnologie all'avanguardia nel campo della ricerca biomedica: *“... per evitare un approccio eccessivamente riduzionista che tende a riprodurre in vivo o in vitro singoli elementi molecolari o cellulari di malattie umane complesse, è sempre importante integrare l'osservazione dei pazienti con i modelli complessi in vitro, modelli computazionali, machine learning, tecniche omiche e altri strumenti d'avanguardia, oggi disponibili per una ricerca che ponga la biologia umana (e non quella del topo, della cavia o della scimmia) al centro”*.

Abbiamo in mano un potenziale fino a poco tempo fa inimmaginabile e quanto più ci impegneremo a promuovere le nuove tecnologie improntate sullo studio dell'uomo, sia in campo formativo, ma anche a livello economico, tanto prima i NAM diventeranno i metodi di riferimento per una ricerca biomedica e tossicologica veramente efficace, realistica e utile, con notevole beneficio per i malati in attesa di cure, per la collettività, per gli animali, per l'Ambiente.

<https://www.bfhu.org/2021/03/09/israelis-create-cancer-drug-without-animal-tests-by-using-human-simulating-chip/>  
<https://www.timesofisrael.com/israelis-create-cancer-drug-using-human-simulating-chip-instead-of-animal-tests/>  
<https://stm.sciencemag.org/content/13/582/eabd6299>