



CENTRO INTERNAZIONALE DI STUDI ROSMINIANI
SIMPOSI ROSMINIANI

Quindicesimo Corso dei "Simposi Rosminiani":

Uomini, animali o macchine?

Scienze, filosofia e teologia per un "nuovo umanesimo"
Stresa, Colle Rosmini, 27-30 agosto 2014



La sperimentazione animale e il caso dei primati non umani

AUGUSTO VITALE

[La presente bozza di relazione deve ancora essere rivista e corretta dall'Autore per gli Atti. NdR].



In questa raccolta di scritti si parla di nuovo umanesimo, di come identificare e descrivere l'essere umano alla luce delle nuove conoscenze delle neuroscienze, e alla luce delle nuove conquiste tecnologiche. Però, a mio parere non sono solo questi aspetti nuovi che ci chiedono di ridefinire cosa vuol dire essere *Homo sapiens*. Infatti, noi condividiamo la nostra esistenza sul pianeta con altri animali, e li utilizziamo come animali da compagnia, come strumenti di lavoro, e come mezzi per conoscere meglio malattie, prevenirle e curarle. Una domanda che ci poniamo con alcuni miei colleghi in laboratorio, all'Istituto Superiore di Sanità, è se e come è cambiato il nostro rapporto con gli altri animali, specialmente con quelli che utilizziamo per i nostri fini. Oggi abbiamo maggiori conoscenze sulle motivazioni che portano un particolare animale a esprimere un particolare comportamento. Molti di noi etologi pensano che gli animali provino una certa gamma di emozioni, e che siano in grado di

soffrire psicologicamente. In questo contesto, una riflessione sulla sperimentazione animale è cruciale. Il rapporto con gli animali che utilizziamo nei laboratori di ricerca è cambiato negli ultimi decenni, e la nuova legge europea che regolarizza questo uso particolare degli animali, ne è un segno tangibile.

In questo mio contributo parlerò appunto di sperimentazione animale. Inizialmente illustrerò il peso numerico di questa pratica scientifica in Europa. Quindi introdurrò il concetto di sperimentazione animale e modello animale, e ne verranno discussi aspetti scientifici e etici. Verrà quindi introdotto il Principio delle "3R". Di seguito verranno illustrati alcuni passaggi del recente decreto legislativo italiano a protezione degli animali utilizzati in procedure scientifiche, che rappresenta il sospirato recepimento da parte del governo italiano della Direttiva europea 2010/63. Infine mi concentrerò sull'uso dei primati non umani in sperimentazione che, a mio avviso, rappresenta un caso limite molto interessante.

Quanti animali si usano in Europa nei laboratori di ricerca?

La prima domanda che ci possiamo porre è quanto effettivamente sia importante, numericamente parlando, la sperimentazione animale.

I dati più recenti e completi risalgono al 2011 (non c'è ragione di pensare che ci siano stati significativi cambiamenti negli anni a seguire fino ad oggi). Nei 27 Paesi membri della Comunità Europea (non abbiamo i dati dell'ultima arrivata, la Croazia) nel 2011 sono stati utilizzati poco meno di 11.5 milioni di animali in ricerca scientifica. Questo numero rappresenta una riduzione di circa mezzo milione di individui rispetto ai dati precedenti, risalenti al 2008. Come nei precedenti rapporti, roditori e conigli rappresentano l'80% degli animali utilizzati. Tra questi il topo è la specie maggiormente usata (61%), seguito dal ratto (14%). Come negli anni precedenti, a roditori e conigli seguono gli animali a sangue freddo (per esempio, i pesci) con il 12.5%. Quindi gli uccelli, con il 5.9%. Sono svariati anni che in Europa non vengono usati in sperimentazione animale le scimmie antropomorfe (scimpanzé, bonobo, gorilla, oranghi).

Se ci focalizziamo sul tipo di ricerca per i quali gli animali sono stati utilizzati, il cambiamento più significativo dal 2008 al 2011 è stata una diminuzione dal 22.8% al 18.8% degli animali utilizzati per la ricerca legata allo sviluppo della medicina umana (diminuzione già registrata fra il 2005 e il 2008). A questa diminuzione si è accompagnato un aumento degli animali utilizzati per la ricerca di base (dal 38% al 46%, per un totale di 715.519 animali in più). Questi due campi di applicazione sono significativamente i più importanti nei Paesi membri. Il numero di animali utilizzati per studi di tipo tossicologico è relativamente limitato, ammontando a circa un 8.75% del totale.

In questo scenario la Francia è la nazione che utilizza il maggior numero di animali (circa 2.2 milioni), seguita dalla Germania e Gran Bretagna (intorno ai 2 milioni), quindi Spagna (900.000) e Italia (860.000). Tutti questi paesi hanno registrato, tra il 2008 e il 2011, una diminuzione degli animali utilizzati in totale. Un altro aspetto comune è la diminuzione generale del numero di ratti utilizzati, accompagnata da un incremento generale dell'uso di topi geneticamente modificati. Generale è la diminuzione nell'uso dei primati non umani.

Quindi, da questi numeri si capisce che l'uso di animali in sperimentazione nei Paesi membri della Comunità Europea è un fenomeno numericamente significativo.

Ma perché si usano gli animali in sperimentazione animale?

Aspetti scientifici dell'uso dei modelli animali

Uno dei fini dell'utilizzo degli animali nei laboratori di ricerca è il fornire un modello animale sul quale investigare gli aspetti di una particolare patologia. Si può definire un modello animale come una condizione che permette lo studio di fondamentali processi biologici e/o patologici. In particolare, uno specifico processo patologico può essere indotto, con lo scopo di creare una situazione per lo meno simile in alcuni suoi aspetti alla stessa condizione patologica osservata nell'essere umano.

È necessario precisare alcuni aspetti del concetto di modello animale. In alcuni casi è impossibile replicare in una specie non umana la complessità di una particolare patologia umana. Per esempio, per il morbo di Parkinson, non esiste alcun animale nel quale si possa replicare la complessità di questa malattia nell'uomo, inclusi gli aspetti psicologici. Quello che si fa è enucleare determinati aspetti della malattia in un particolare modello animale. Quindi si potrebbe dire che, per malattie relativamente più complesse, il modello animale è rappresentato da una serie di diversi e specifici modelli. Il morbo di Parkinson si studia in una varietà di specie: dal verme piatto (*Phylum platelminti*) al moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*), dal topo (*Mus musculus*) alla scimmia marmoset (*Callithrix jacchus*). Un'altra caratteristica importante di un modello animale è che solitamente non è valido in tutti i suoi aspetti potenzialmente applicativi. Per esempio, un modello potrebbe essere particolarmente appropriato per riprodurre i sintomi di una certa patologia ("face validity"), un'altro invece è più adatto a replicare i meccanismi inerenti a una certa malattia ("construct validity"), infine un modello animale potrebbe essere particolarmente valido per studiare come curare un particolare disturbo ("predictive validity"). È difficile che un modello sia valido da solo per tutti e tre i casi, quindi bisogna essere molto sicuri su che tipo di domanda o informazione stiamo cercando.

Ma a questo punto ci possiamo chiedere se il concetto stesso di modello animale abbia un senso scientifico. Ha senso acquisire informazioni da una particolare specie per comprendere i processi biologici e comportamentali di una specie diversa (in particolare quella umana)?

Ribadiamo subito un concetto banale ma importante. Alcuni detrattori della sperimentazione animale argomentano che un topo è troppo differente da un essere umano per essere usato come modello. Penso che non ci sia dubbio che un topo è differente da un essere umano. Anche lo scimpanzé lo è. Non è questo il punto. La mia opinione è che ci sia una certa confusione su cosa sia un modello animale che è essenzialmente un concetto darwiniano. E proprio Darwin ci aiuta a rispondere alla domanda sulla validità scientifica di usare una specie diversa dall'essere umano per capire qualcosa della nostra specie. La teoria darwiniana dell'evoluzione afferma che il grado di somiglianza morfologico e fisiologico tra due specie è tanto più elevato quanto minore è il tempo passato dall'esistenza del progenitore comune alle due specie. Quindi, per esempio, i primati umani e i primati non umani sono molto più simili tra di loro che non i primati umani e i roditori. Se adottiamo questo paradigma scientifico come valido, allora è chiaro che possiamo legittimare, sempre con le dovute cautele, l'uso di una particolare specie per capire le caratteristiche di una specie diversa.

Il modello animale, quindi, per essere valido deve presentare quelle caratteristiche biologiche, alle quali siamo interessati, intatte e presenti. In questo senso anche un animale che ci sembra lontanissimo da noi può fornire dei buoni modelli sperimentali. Per esempio, il mollusco marino *Aplysia californica* viene utilizzato per un valido modello animale che illustra gli aspetti molecolari della memoria, coinvolti nei fenomeni di apprendimento. L'*Aplysia* ha un sistema nervoso molto semplice e accessibile, e i meccanismi in questione sono molto antichi e consolidati attraverso l'evoluzione. I meccanismi molecolari della memoria sono gli stessi, sia che si tratti di un neurone umano o di un neurone di un invertebrato¹.

D'altra parte, a causa del suo limitato repertorio comportamentale, l'*Aplysia* non può aiutarci se siamo interessati agli aspetti comportamentali di una particolare patologia del sistema nervoso. Un'altra specie potrebbe essere più appropriata, per esempio un roditore. Ma può anche essere che noi vogliamo studiare una patologia relativa a particolari capacità motorie, oppure cognitive. In questi casi non si possono usare i roditori, semplicemente perché non presentano quelle caratteristiche anatomiche e cognitive che

1. McCAULIFFE DP - ZAPPI E - LIEU TS - MICHALAK M - SONTHEIMER RD - CAPRA JD, *A human Ro/SS-A auto antigen is the homologue of calreticulin and is highly homologous with onchocercal RAL-1 antigen and an aplysia "memory molecule"*, J Clin Invest. Jul 1990; 86: 332-335.

ci aiuterebbero ad affrontare una tale problematica. E quindi dobbiamo usare, per esempio, i primati non umani. Vedremo più in là in particolare i casi nei quali vengono utilizzati questi animali.

Quindi la scelta del modello animale ha che fare con la domanda specifica che ci poniamo, e il tipo di funzione o meccanismo che vogliamo studiare, il tutto inquadrato in un paradigma teorico e comparativo di tipo darwiniano.

Penso che ora abbiamo una argomentazione difendibile per affrontare la dimensione scientifica dell'uso degli animali in sperimentazione. Ma la cosa non finisce qui: c'è un altro aspetto che dobbiamo considerare.

Aspetti etici dell'uso dei modelli animali

Se fossimo sicuri che gli animali non soffrono, non ci sarebbe problema. La sperimentazione animale porterebbe solo benessere alla nostra specie, senza portare malessere ad altre specie. Ma, realisticamente parlando, abbiamo molti indizi che ci dicono che la sofferenza animale sia reale. Lo studio del comportamento, per esempio, ci fa individuare reazioni che sono legate all'evitamento di situazioni che possono potenzialmente ferire un animale². Ma di che tipo di dolore stiamo parlando? Stiamo parlando di dolore o di sofferenza? Il problema della sofferenza fisica è legato al problema della coscienza del dolore: il sapere di stare male. Al momento su questo non esiste accordo fra gli studiosi su questo tema. Ci sono gli scettici che accettano solo i risultati dei propri esperimenti, e rifiutano opinioni non provate scientificamente sul pensiero animale e sulla capacità di provare emozioni simili a quelle degli umani, quali sofferenza psicologica³. A questi si contrappongono quelli che pensano che l'evidenza della sofferenza animale non richieda nemmeno la necessità di porre tale domanda e sono più inclini a trarre conclusioni da un insieme di dati scientifici, osservazioni, aneddoti e opinioni personali⁴. Quindi, gli scettici chiedono: «Come fai a sapere che un cane o un elefante provino gioia o gelosia?». Gli altri rispondono: «Come sai che non è così?», e fanno appello alla teoria dell'evoluzione, che ci parla di differenze in grado, più che differenze qualitative tra noi e gli altri animali. Io penso che adottare le parole di Jeremy Bentham sia la via giusta, quando scrive che se ci comportiamo con gli animali pensando che sono in grado di provare dolore e sofferenza e se ci sbagliamo in questo nostro giudizio, non creiamo loro sofferenza; se invece li trattiamo pensando che non provino dolore o sofferenza, se ci sbagliamo è probabile che provocheremo in loro grande disagio⁵. Dobbiamo dare agli animali il beneficio del dubbio per quanto riguarda la loro capacità di soffrire. D'altra parte questo è il sentire comune, perché se no non avrebbe senso l'esistenza di norme che tutelano gli animali in differenti contesti. Le stesse società scientifiche chiedono ai propri associati di trattare gli animali, durante i loro esperimenti, in modo da non causare inutili sofferenze⁶.

Tutto questo ci porta quindi ad affermare che il problema della sofferenza degli animali utilizzati in sperimentazione animale è un problema serio e che richiede una attenta riflessione. I filosofi possono essere di grande aiuto per aiutarci a mettere in atto questa riflessione. L'etica animale è una recente area di ricerca, nel campo della filosofia morale, che cerca di offrire questo tipo di riflessione.

Questa disciplina è dedicata ad analizzare criticamente le relazioni fra umani e animali dal punto di vista morale. Nello specifico gli argomenti dell'etica animale si concentrano sulla condotta umana nei

-
2. KAVALIERS M. - CHOLERIS E., *Anti-predator responses and defensive behavior: ecological and ethological approaches for the neurosciences*, "Neurosis & Biobehav" Rev. Dec 2001; 25: 577-586.
 3. WYNNE C. D. L., *The perils of anthropomorphism*, "Nature". Apr 2004, 428: 606.
 4. BEKOFF M. *Animal Emotions: Exploring Passionate Natures*, "Bioscience", 50: 861-870.
 5. BENTHAM J., *The Principles of Morals and Legislation*, Clarendon Press, Oxford 1789.
 6. MCGRATH J. C - DRUMMOND G. B. - MCLACHLAN E. M., KILKENNY C. - WAINWRIGHT L., *Experiments involving animals: the ARRIVE guidelines*, Br J Pharmacol, Aug. 2010; 160: 1573-1576.

confronti degli animali. È un approccio caratterizzato da una ricca varietà di approcci, ma con due tratti in comune che, anche se diversamente declinati, costituiscono una sorta di nucleo standard dell'etica animale. Questi due tratti sono: la critica dello *specismo*, e l'elaborazione del concetto di status morale.

Si può ritenere che l'analisi critica dell'atteggiamento specista sia la nozione centrale dell'intera etica animale. Il termine *specismo* indica un errore, che, in modo simile a razzismo o sessismo, conduce a distinzioni morali e giuridiche in base a tratti e qualità che sono in effetti privi di rilevanza. Se il razzismo fa appello al colore della pelle e il sessismo al genere, lo specismo si rivolge all'appartenenza di specie. Si presuppone, in maniera implicita, che agli esseri umani sia dovuto un rispetto morale superiore, o qualitativamente diverso, a quello dovuto agli animali, solo in virtù del fatto che sono umani. Questa è una visione che il Darwinismo ha reso meno difendibile, affermando una continuità fra l'essere umano e le altre specie.

Il secondo punto è lo status morale. Affermare la non significatività dell'appartenenza di specie per l'inclusione nella sfera della considerazione morale apre la questione di quali criteri, invece, debbano essere ritenuti rilevanti per garantire tale rispetto: cosa rende un individuo di per sé meritevole di rispetto morale? Teorie differenti fanno appelli a tratti di diverso tipo, ma ciò che le accomuna è il fatto che tali criteri non coincidono con quelli che definiscono la classe degli "agenti morali". Ciò significa affermare che il rispetto è dovuto anche a soggetti, cosiddetti "pazienti morali", che non sono in grado di partecipare attivamente alla vita morale, esprimendo giudizi morali ed essendo riconosciuti responsabili della propria condotta. Per l'etica animale la classe dei pazienti è più ampia di quella degli agenti e include soggetti non appartenenti alla specie umana, ma per avere status morale un soggetto deve possedere determinate capacità.

Nel campo dell'etica animale, due sono i nomi che possono essere identificati come la maggiore forma di ispirazione, e sono considerati a buon diritto i fondatori dell'etica animale: Peter Singer e Tom Regan. Ambedue le posizioni sostenute da questi due studiosi sono caratterizzate da un approccio all'etica basato sulla ragione (pure reason).

Peter Singer, autore di un libro che ha avuto un'influenza enorme sui movimenti animalisti⁷, fonda il suo pensiero sulla protezione degli animali sul principio dell'*utilitarismo*. L'utilitarismo si focalizza sulle conseguenze delle nostre azioni morali. Singer afferma che gli animali non dovrebbero essere mangiati, tenuti prigionieri negli zoo e, nella maggior parte dei casi, non dovrebbero essere utilizzati nei laboratori di ricerca. La sua argomentazione si basa sulla convinzione che gli animali sono esseri senzienti, capaci di provare piacere e dolore (quelle caratteristiche che attribuiscono agli animali un status morale comparabile a quello della nostra specie) e quindi hanno un interesse nel vivere la loro vita, proprio come noi. La logica è rigorosa: la difesa degli animali che Singer propone non è dovuta al fatto che i delfini sembrano sorridere, o che i cuccioli hanno occhi grandi e dolci (Singer non si considera affatto un amante degli animali). Invece, questo autore propone una rilettura radicale della nostra considerazione verso le altre specie, una reinterpretazione basata esclusivamente sulle logiche conseguenze dell'applicazione del principio utilitarista.

Tom Regan invece, autore di *The Case for Animal Rights*⁸, assume un atteggiamento deontologico per quanto riguarda il benessere degli animali. Questa presa di posizione richiama a un'etica basata sulla conformità di regole derivate razionalmente, e non si focalizza sulle conseguenze di una particolare azione. Regan è convinto che gli animali non umani posseggano particolari capacità (avere credenze, percezione della realtà, memoria, senso del futuro, emozioni, coscienza, identità psicologica) e che quindi siano da considerare "soggetti di vita" (subjects of life) Tutte queste creature (per Regan tutte le

7. SINGER P., *Animal Liberation: A New Ethics for our Treatment of Animals*, Random House, New York 1975.

8. REGAN T., *The case for animal rights*, Springer, Berlino 1987.

creature da un anno di vita in poi), hanno un valore intrinseco in uguale misura, e ciò attribuisce a loro tutta una serie di diritti, tra i quali quello di non essere feriti o abusati.

Nonostante Singer e Regan non siano d'accordo sulle basi filosofiche delle loro argomentazioni a favore degli animali, tali argomentazioni comunque si basano sulla logica, invece che sul sentimento, sul "sentire". Da parte loro mai si argomenta sul pensiero che si dovrebbero trattare gli animali con più rispetto perché noi siamo capaci di instaurare una particolare relazione affettiva con loro. In questo senso, una voce differente è quella di Nel Noddings. Questa studiosa si occupa del concetto di "aver cura" (caring), e non crede che la giustizia derivata dal pensiero razionale, e l'imparzialità debbano essere componenti principali delle nostre decisioni etiche. La Noddings pensa che la moralità derivi principalmente dall'emozione del "prendersi cura" del "voler bene". Questo tipo di emozione viene incorporato quindi in una teoria generale dell'etica, e se ne deriva il concetto che la sensibilità morale è radicata nella qualità delle nostre relazioni con gli altri esseri viventi. Nel Noddings afferma che abbiamo obblighi morali verso particolari animali, in particolare quelli con i quali stabiliamo una relazione personale. Quindi, il gatto Puffy ha uno status morale speciale per la sua padrona Nel, ma Nel non estende la stessa considerazione morale al gatto del vicino⁹.

Quindi alla fine, che status morale hanno gli animali? Seguendo la Noddings: «quello che noi gli assegniamo». Ma tutto ciò come si riconduce al fatto che possiamo considerare moralmente giustificabile sperimentare su una scimmia per il bene di ipotetici esseri umani che forse ne trarranno un beneficio?

Un etologo-filosofo olandese, Tjard de Cock Buning, ha espresso la sua convinzione che gli esseri umani abbiano una naturale tendenza a sentirsi affini con altri esseri umani, che non verso altre specie (affinity for people). Questo, che sia giusto o sbagliato, determina le nostre scelte morali, basate su compassione, empatia (siamo specisti). Ciò potrebbe essere una delle ragioni alla base della nostra scelta di affidare ad altri esseri umani una status morale gerarchicamente più rilevante di quello dato agli altri animali. Le nostre particolari capacità cognitive ci permettono, più di ogni altro animale, di provare empatia per *conspicifici* che non conosciamo e che, molto probabilmente, mai conosceremo. La nostra capacità empatica viaggia attraverso il tempo e lo spazio. Siamo, si potrebbe dire, degli specisti universali. Ci immaginiamo le conseguenze che il dolore può portare in una particolare rete di affetti. Ciò ci porta ad attribuire uno status morale più alto a un *conspicifico* invisibile, che non a un animale non umano in gabbia sotto i nostri occhi.

Anche se giudichiamo moralmente accettabile l'utilizzo degli animali nella sperimentazione biomedica, dobbiamo seguire due vie parallele: I) continuare a ricercare attivamente alternative all'uso degli animali; II) migliorare le condizioni sperimentali, in favore di una sempre maggiore cura degli animali da laboratorio.

Il Principio delle "3R"

Nel 1959 è stato pubblicato un libro destinato ad avere un impatto fondamentale sul nostro rapporto con gli animali da laboratorio. Il libro, firmato da Rex Burch e William Russell, era intitolato: *The principles of humane experimental technique*¹⁰ e introduceva una serie di raccomandazioni che i ricercatori dovrebbero mettere in pratica per favorire una sperimentazione animale eticamente corretta. Queste raccomandazioni vengono riassunte in tre fondamentali principi metodologici: Rimpiazzare (Replacement), Ridurre (Reduction) e Rifinire (Refinement), e vengono indicate come "Principio delle 3R" o

9. NODDINGS N., *The Challenge to Care in Schools: An Alternative Approach to Education*. "Advances in Contemporary Educational Thought", Teachers College Press, Volume 8, New York 1992.

10. RUSSELL W - BURCH R., *The principles of humane experimental technique*, UFWA Publications, Hertfordshire 1959.

“Modello delle 3R”.

In pratica, questo principio suggerisce ai ricercatori di verificare inizialmente la possibilità di rimpiazzare il proprio modello animale con un metodo alternativo, non senziente; quindi si chiede di ridurre il più possibile il numero di soggetti sperimentali da utilizzare in quel particolare protocollo sperimentale; infine di rifinire le condizioni sperimentali in modo da ridurre il più possibile la sofferenza imposta agli animali.

Rimpiazzare (Replacement)

Questo concetto indica la possibilità di sostituire il modello animale con un modello alternativo non-senziente, per esempio, piante, micro-organismi, sistemi chimici e fisici non viventi. Nel tempo questo concetto si è trasformato, e in generale oggi si distingue un rimpiazzo parziale (*Partial Replacement*), e rimpiazzo completo (*Total Replacement*), concetti tra l'altro già suggeriti da Russell e Burch nel loro testo originale. Nel primo caso il modello animale originario viene sostituito da un modello che prevede l'utilizzo di una specie caratterizzata da una minore complessità del sistema nervoso, rispetto all'originale (un topo per una scimmia, un pesce per un topo, un invertebrato per un pesce ...). C'è da notare che questo concetto è valido generalmente per la legislazione europea, ma in Gran Bretagna l'unico reale sostituzione (in linea con quanto affermato originariamente da Russell e Burch) è quella con materiale non senziente (come indicato dal sito del NC3Rs¹¹); oppure il modello animale viene sostituito da un modello non animale, in una certa fase del protocollo sperimentale. Nel secondo caso invece, il modello animale è stato completamente eliminato dal protocollo sperimentale.

È necessario sottolineare che le prime considerazioni sull'utilizzo o meno di una tecnica alternativa all'uso di un modello animale, dovrebbero sempre riguardare la scientificità dell'esperimento proposto originariamente e il suo specifico fine.

Ridurre (Reduction)

Questo concetto si riferisce alla riduzione del numero di soggetti utilizzati in un particolare protocollo sperimentale. Russell e Burch si riferivano alla riduzione del numero degli animali utilizzati per ottenere una quantità di dati numericamente significativi di sufficiente precisione. È quindi importante notare che i due autori già sottolineavano il concetto che la riduzione del numero dei soggetti non può determinare una inefficace potenza statistica. Mediante uno studio pilota si può determinare, per esempio, il numero di variabili estranee al protocollo che possono influenzare la validità del risultato, e come tale variabilità può richiedere un campione di una certa consistenza numerica. Questo tipo di informazioni può quindi essere utilizzato per calcolare con precisione il numero di soggetti sperimentali necessari per ottenere risultati significativi in quel particolare caso (possibilmente ridurre, ma senza togliere valore statistico alla ricerca in atto).

Un altro modo per ridurre il numero di soggetti sperimentali utilizzati da diversi laboratori è quello di armonizzare il più possibile, a livello internazionale, le metodologie utilizzate sia per test di tossicità che per ricerche di tipo biomedico. Ciò ridurrebbe significativamente la possibilità di ripetere gli stessi test in differenti paesi. Inoltre, i risultati non significativi dovrebbero essere resi disponibili, in modo da evitare il ripetersi di test inefficaci.

Rifinire (Refinement)

Anche il concetto di *Refinement* si è evoluto nel tempo. Russell e Burch avevano già indicato nel loro testo che rifinire le procedure sperimentali voleva dire non solo occuparsi del benessere animale durante

11. Cfr. www.nc3rs.org.uk

un esperimento (evitare casi di *“direct inhumanity”*), ma anche migliorare la qualità di vita di un individuo durante tutta la sua vita da animale di laboratorio, dalla nascita alla morte (evitare casi di *“contingent inhumanity”*).

In questo senso, nel 2005 è stata proposta una nuova definizione di *Refinement*: «*Any approach which avoids, alleviates or minimises the actual or potential pain, distress and other adverse effects suffered at any time during the life of the animals involved, or which enhances their well-being as far as possible*»¹². Ciò che è particolarmente rilevante in questa definizione è il riferimento a uno sforzo attivo e necessario per il miglioramento dello stato di benessere dell'animale sperimentale, dove benessere non è semplicemente assenza di malessere. Per esempio l'uso di arricchimenti ambientali, che ora è esplicitamente contemplato dalla nuova Direttiva europea 2010/63 (Annex III)¹³, è un modo collaudato per migliorare il grado di benessere degli animali in cattività. Inoltre è necessario, quando si tratta di migliorare la qualità di vita di un particolare individuo, tenere presente la sua storia personale: un particolare arricchimento ambientale adottato in una certa colonia di primati, per esempio, potrebbe non essere valido per una diversa colonia, appartenente alla stessa specie. L'arricchimento ambientale deve essere tarato su ogni singola situazione, affinché possa essere realmente utile.

Un altro esempio di *Refinement* delle procedure che negli ultimi anni si è sempre più diffuso è la tecnica del rinforzo positivo. In questo caso, sfruttando le potenzialità dell'apprendimento associativo e mediante l'uso di ricompense alimentari, all'animale viene insegnato a cooperare nelle procedure di routine sperimentali. Il risultato di questa metodologia, per esempio, è l'offerta spontanea di un arto da parte di una scimmia per una certa inoculazione, oppure aprire spontaneamente la bocca per la somministrazione di un certo farmaco per via orale.

Il Principio delle “3Rs” è la spina dorsale del nuovo testo legislativo europeo sulla sperimentazione animale, e lo si ritrova in diversi articoli e diversi annessi del testo non come raccomandazione, come nella precedente normativa, ma come obbligo di legge. È ora obbligatorio applicare il Principio delle “3Rs”.

Aspetti legislativi

L'attività sperimentale con gli animali nel nostro paese è regolata dal Decreto Legislativo 26/2014, che è una ricezione della Direttiva Europea 2010/63. Circa 15 anni fa fu evidente che la Direttiva Europea 86/609/EEC era obsoleta, ed era necessario rinnovarla, in base alle nuove conoscenze scientifiche, e alle nuove consapevolezze etiche. Il 5 novembre 2008 la Commissione Europea ha adottato una proposta per rivedere la direttiva con lo scopo principalmente di: «*minimise the number of animals used in scientific procedures; improve in a significant manner the treatment of animals still needed for toxicological tests and biomedical studies in the European Member States; improve the quality of research in European Member States; ensure an elevated standard of animal and human health, and protection of the environment*».

Vorrei prima di tutto porre l'attenzione su un punto importante. La Direttiva Europea 2010/63 presenta all'inizio del suo testo, una serie di condizioni che introducono la filosofia del testo legislativo. In particolare, la condizione 12 afferma: «*animals should always be treated as sentient creatures ...*». Questa affermazione, chiaramente, dà il tono alla serie di raccomandazioni che seguono, e il tipo di attenzione che deve essere dedicata al benessere degli animali che noi utilizziamo.

Ma vediamo la situazione italiana. Dopo un lungo e inconcludente pseudo-dibattito siamo finalmen-

12. BUCHANAN-SMITH H.M. - RENNIE A. - VITALE A. - POLLO S. - PRESCOTT M. J. - MORTON D. B., *Harmonizing the definition of refinement*, “Animal Welfare”, Nov 2005, 14: 379-384.

13. Cfr. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ>.

te arrivati al recepimento della Direttiva Europea da parte del governo italiano, con il Decreto legislativo del 4 marzo 2014, n. 26, entrato in vigore dal 29/03/2014. Non è possibile illustrare in questo contributo l'interezza del testo legislativo che, in effetti, in alcuni suoi passaggi non è chiarissimo e facile da comprendere. Ma citerò alcuni articoli di particolare interesse (tra i 42 articoli e gli otto annessi che ne fanno parte)¹⁴.

Una prima novità interessante, rispetto alla precedente normativa, è che il termine "esperimento" non viene più utilizzato: ora si usa il termine "procedura". Si possono ipotizzare due possibili ragioni: I) la definizione di cosa sia in effetti un "esperimento" non è chiara; II) si correva il rischio di suggerire che l'animale dovesse essere protetto solo durante il corso di un "esperimento" e non durante tutta la sua vita, dalla nascita alla morte, di animale da laboratorio (come afferma ora il Principio delle "3Rs").

Ma cosa è una "procedura"? Viene spiegato nell'Articolo 3: «*Definizioni. 1. Ai fini del presente decreto si intende per: a) procedura, qualsiasi uso, invasivo o non invasivo, di un animale ai fini sperimentali o ad altri fini scientifici dal risultato noto o ignoto, o ai fini educativi, che possa causare all'animale un livello di dolore, sofferenza, distress danno prolungato equivalente o superiore a quello provocato dall'inserimento di un ago secondo le buone prassi veterinarie*».

Che tipo di finalità deve avere una particolare procedura per poter essere autorizzata dall'autorità competente? (nel caso italiano il Ministero della Salute). In pratica, ricerche si possono compiere sugli animali in un laboratorio? Articolo 5: «*Finalità delle procedure. 1. Le procedure possono essere eseguite unicamente per i seguenti fini: a) la ricerca di base; b) la ricerca applicata o traslazionale che persegue uno dei seguenti scopi: 1) la profilassi, la prevenzione, la diagnosi o la cura delle malattie, del cattivo stato di salute o di altre anomalie o dei loro effetti sugli esseri umani, sugli animali o sulle piante; 2) la valutazione, la rilevazione, il controllo o le modificazioni delle condizioni fisiologiche negli esseri umani, negli animali o nelle piante; 3) il benessere degli animali ed il miglioramento delle condizioni di produzione per gli animali allevati a fini zootecnici; c) per realizzare uno degli scopi di cui alla lettera b) nell'ambito dello sviluppo, della produzione o delle prove di qualità, di efficacia e di innocuità dei farmaci, dei prodotti alimentari, dei mangimi e di altre sostanze o prodotti; d) la protezione dell'ambiente naturale, nell'interesse della salute o del benessere degli esseri umani o degli animali; e) la ricerca finalizzata alla conservazione delle specie; f) l'insegnamento superiore o la formazione ai fini dell'acquisizione, del mantenimento o del miglioramento di competenze professionali; g) le indagini medico-legali. 2. Non possono essere autorizzate le procedure: a) per la produzione e il controllo di materiale bellico; b) per i test tossicologici con i protocolli della Lethal Dose - LD50 e della Lethal Concentration - LC50, tranne i casi in cui risulti obbligatorio da legislazioni o farmacopee nazionali o internazionali; c) per la produzione di anticorpi monoclonali tramite l'induzione dell'ascite, qualora esistano corrispondenti altri metodi di produzione e non risulti obbligatorio da legislazioni o farmacopee nazionali o internazionali; d) per le ricerche sugli xenotrapianti di cui all'articolo 3, comma 1, lettera q); e) per le ricerche sulle sostanze d'abuso; f) nel corso delle esercitazioni didattiche svolte nelle scuole primarie, secondarie e nei corsi universitari, ad eccezione della formazione universitaria in medicina veterinaria nonché dell'alta formazione universitaria dei medici e dei medici veterinari*».

Quindi l'Articolo 5 dice che la ricerca con gli animali può essere ricerca di base, e deve essere ricerca che abbia un valore traslazionale, cioè che i risultati di tale ricerca siano applicabili al miglioramento della salute umana. Ciò è in linea con la legislazione europea, mentre invece il divieto di condurre ricerca sugli xenotrapianti di organi (comma 2, punto d) e sulle sostanze d'abuso (comma 2, punto e) è una caratteristica legislativa italiana.

Abbiamo parlato in precedenza del Principio delle "3R". A questo Principio è dedicato l'Articolo 13:

14. Cfr. www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/03/14/14G00036/sg.

«Scelta dei metodi. 1. Non sono autorizzabili le procedure che prevedono l'impiego di animali vivi per le quali esistono altri metodi o strategie di sperimentazione, riconosciute dalla legislazione dell'Unione europea, ovvero prevedono metodi vietati dalla normativa vigente nazionale. 2. Qualora il ricorso all'impiego di animali è inevitabile sono seguite, a parità di risultati, le procedure che: a) richiedono il minor numero di animali; b) utilizzano animali con la minore capacità di provare dolore, sofferenza, distress o danno prolungato; c) sono in grado di minimizzare dolore, sofferenza, distress o danno prolungato; d) offrono le maggiori probabilità di risultati soddisfacenti; e) hanno il più favorevole rapporto tra danno e beneficio». Questo articolo in particolare, è un segno di una cambiata sensibilità verso gli animali da laboratorio.

Affrontiamo ora un caso particolare nell'ambito della sperimentazione animale.

L'uso dei primati non umani in sperimentazione

Esistono al mondo più di 300 specie di primati, ma nei laboratori si usa un numero di specie relativamente molto limitato. Per quanto riguarda le scimmie del Vecchio Mondo, le specie tradizionalmente preferite sono i macachi (genere *Macaca*). Per le scimmie del Nuovo Mondo, invece sono le scimmie marmoset (*Callithrix jacchus*) quelle più utilizzate, per una serie di caratteristiche, non ultima quella di riprodursi con facilità in cattività.

I primati non umani (d'ora in poi solo "primati") rappresentano un interessante caso limite nel campo della sperimentazione animale. Sebbene il loro uso sia limitato, infatti vengono utilizzati dai Paesi Membri della Comunità europea solo circa 6000 primati all'anno (contro un totale di più di 11 milioni di animali in totale), questi animali godono di una speciale considerazione etica e normativa. Ciò è dovuto principalmente alla loro vicinanza filogenetica con la specie umana e quindi, per analogia, si pensa che una scimmia provi dolore e sofferenza in modi molto simili ai nostri. Questa stessa vicinanza filogenetica permette anche di ottenere modelli animali particolarmente attendibili, ma il costo etico (ed economico) è molto elevato.

L'utilizzo di primati nei laboratori di ricerca è, ed è stato oggetto, di lunghe discussioni nelle sedi ufficiali della Comunità europea. Nel 2008, la Direzione Generale Ambiente della Commissione europea assegnava a una commissione di esperti il compito di formulare un'opinione scientifica bilanciata ed indipendente sulla possibilità di sostituire l'uso dei primati in sperimentazione con metodi alternativi. Tra i vari aspetti analizzati vi era in particolare quello relativo all'impatto che avrebbe esercitato un divieto all'uso dei primati sulla ricerca biomedica. Dopo un'analisi approfondita delle evidenze scientifiche allora disponibili in letteratura, la commissione si espresse dichiarando che non esistevano ancora valide alternative che permettessero la cessazione dell'uso dei primati nella ricerca di base ed applicata, o nello sviluppo e test di nuovi farmaci. Il rapporto puntualizzava che tale posizione avrebbe dovuto essere rivalutata con regolarità alla luce delle metodiche alternative che nel frattempo sarebbero state sviluppate e validate. Sulla base delle conclusioni del rapporto la Commissione Europea, nella sua risposta al Parlamento europeo, affermava che, allo stato delle conoscenze, non era possibile eliminare l'uso dei primati nella ricerca biomedica.

Qual è l'uso dei primati in sperimentazione in Europa e come vengono protetti dalla normativa vigente?

Campi di utilizzo

Uno dei campi di utilizzo più importanti dei primati è la prova di sicurezza dei farmaci. Prima di arrivare al consumatore, un farmaco deve essere sperimentato su soggetti umani durante prove cliniche. Ma prima ancora, per salvaguardare la salute di questi soggetti, la sostanza deve essere somministrata a due specie animali non umane, di cui solo una può essere un roditore, e di solito si tratta di cani o con-

gli. Solo alcuni potenziali farmaci sono sperimentati sui primati, e in particolare in quei casi nei quali vi sia una spiccata somiglianza fra la scimmia e l'essere umano per il sistema a cui il farmaco è destinato (per esempio, patologie del sistema riproduttore femminile, o del sistema visivo).

Per quanto riguarda la ricerca sulle malattie infettive, e lo sviluppo di vaccini, i primati rimangono, come in passato, un'opzione favorita grazie alle similitudini fra il sistema immunitario di una scimmia e quello di un umano. Bisogna comunque notare che in farmacologia, e così come per quanto riguarda la produzione di vaccini, la ricerca di alternative al modello animale è molto attiva¹⁵.

Infine, i primati ricoprono un ruolo fondamentale nello studio delle patologie del sistema nervoso centrale. Per esempio, le scimmie marmoset sono state e vengono utilizzate per meglio comprendere meglio gli aspetti debilitanti motori e cognitivi di malattie quali il morbo di Parkinson¹⁶ e la sclerosi multipla,¹⁷. I primati sono anche fondamentali per la ricerca neuroscientifica di base, e si può citare qui come esempio la scoperta dei neuroni specchio nel genere *Macaca*^{18, 19}, considerata una delle scoperte più importanti degli ultimi decenni nel campo delle neuroscienze, compiuta dal gruppo di Giacomo Rizzolatti dell'Università di Parma.

Aspetti legislativi

Nel marzo 2014 è entrato in vigore in Italia il Decreto Legislativo n.26, e cioè l'attuazione della Direttiva europea 2010/63 sulla protezione degli animali utilizzati nelle procedure scientifiche. All'interno di tale normativa, i primati sono oggetto di attenzioni particolari.

I progetti di ricerca che utilizzano primati e che possono essere autorizzati devono riguardare una serie di scopi e temi di ricerca quali, tra gli altri, la ricerca di base (una novità rispetto alla precedente legislazione), la conservazione delle specie, la ricerca applicata o traslazionale che persegua la profilassi, la prevenzione, la diagnosi o la cura delle malattie degli esseri umani, o che sia realizzata per lo sviluppo, produzione o per le prove di qualità, di efficacia e di innocuità dei farmaci. L'Articolo 8 è dedicato esclusivamente ai primati e stabilisce che essi possono essere utilizzati solo quando sia scientificamente provato che altre specie animali non permettono di raggiungere lo scopo della procedura. Tuttavia, l'uso dei primati nella ricerca transazionale ed applicata è limitato a procedure che siano svolte in relazione ad affezioni umane debilitanti e potenzialmente letali.

In principio è vietato utilizzare animali che provengono dallo stato selvatico (Articolo 9), e quindi questo si applica anche per i primati. In particolare, l'Allegato II specifica in una apposita tabella l'anno a partire dal quale si potranno utilizzare specie di primati esclusivamente di seconda generazione (F2) in cattività. Per quanto riguarda le scimmie antropomorfe, il recepimento italiano della Direttiva europea ne vieta l'utilizzo in qualunque circostanza (Articolo 7). Ciò rappresenta una restrizione rispetto al testo europeo. Infatti, la Direttiva europea permette l'utilizzo delle grandi scimmie in casi eccezionali, e deve

-
15. PIERNSMA A.H., *Alternative Methods for Developmental Toxicity Testing*, "Basic Clin Pharmacol Toxicol.", May 2006; 98: 427-431.
 16. KANDA T. - JACKSON M. J. - SMITH L. A., PEARCE R. K. B. - NAKAMURA J. - KASE H. - KUWANA Y. - JENNER P., *Combined Use of the Adenosine A_{2A} Antagonist KW-6002 with L-DOPA or with Selective D1 or D2 Dopamine Agonists Increases Antiparkinsonian Activity but Not Dyskinesia in MPTP-Treated Monkeys*, "Exp Neurol", Apr 2000, 162: 321-327.
 17. VILLOSLADA P. - HAUSER S. L. - BARTKE I. - UNGER J. - HEALD N. - ROSENBERG D. - CHEUNG S. W. - MOBLEY W. C. - FISHER S. - GENAIN C. P., *Human Nerve Growth Factor Protects Common Marmosets against Autoimmune Encephalomyelitis by Switching the Balance of T Helper Cell Type 1 and 2 Cytokines within the Central Nervous System*, "JEM", May 2015; 191: 1799-1806.
 18. RIZZOLATTI G. - SINIGAGLIA C., *Mirrors in the brain: How our minds share actions and emotions*, Oxford University Press, New York 2008.
 19. FERRARI P. F. - RIZZOLATTI G. - FOGASSI L., *Mirror neurons responding to the observation of ingestive and communicative mouth actions in the monkey ventral premotor cortex*, "Eur J Neurosci", Apr 2003; 17: 1703-1714.

essere motivata in maniera molto dettagliata e convincente. Un'altra particolarità italiana è il divieto di allevare primati per la ricerca scientifica. Questo è un passaggio ambiguo della legislazione, ma sembra che si riferisca ai centri di riproduzione che vendono animali destinati ai laboratori di ricerca, e non agli istituti di ricerca che fanno uso di una colonia auto-sufficiente che si riproduce in situ. Un potenziale problema è che ciò richiederà quindi di acquisire questi animali dall'estero, con costi significativi e un impatto negativo sul benessere degli animali in questione. Per concludere l'Allegato III specifica condizioni di allevamento per le diverse specie di primati utilizzate nei laboratori di ricerca. Viene posta una enfasi particolare sulla necessità di salvaguardare il più possibile il benessere di questi animali tenuti in cattività e, a differenza della precedente normativa, non si tratta più di raccomandazioni, ma di obblighi di legge.

Che conclusione si può trarre da tutto ciò? Io penso che ci sia sicuramente una nuova sensibilità rispetto ai bisogni e diritti degli animali che utilizziamo per i nostri scopi, la recente legislazione che protegge gli animali da laboratorio ne è un segno tangibile. Penso quindi che questa nuova sensibilità sia un altro fattore importante per capire come sia cambiata l'identità dell'essere umano negli ultimi decenni.