

**SPERIMENTAZIONE  
SUGLI ANIMALI  
E SALUTE DEI VIVENTI**

**Comitato Nazionale per la Bioetica**

**8 luglio 1997**

**PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA**

---

## SOMMARIO

---

---

### Presentazione

---

### Sintesi

---

#### I. - DALLA VIVISEZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

---

##### 1. 4000 anni di storia

**2. Aspetti più recenti o innovativi della sperimentazione animale** 1

**3. L'utilizzazione di animali in biomedicina** 1

---

#### II. - SPERIMENTAZIONE ANIMALE E PROSPETTIVE ANIMALISTE

---

**1. Introduzione** 2

**2. Le prospettive sugli animali** 2

*2.1 Animalismo e ambientalismo: individui e totalità* 2

*2.2. Animalismi: caratteri e strategie argomentative* 2

*2.2.1 Rightism: utilitarismo e teoria dei diritti* 3

*2.2.1.1 L'animalismo utilitarista* 3

*2.2.1.2 L'animalismo dei diritti innati* 3

*2.2.1.3 Alcuni rilievi critici* 3

*2.2.2 Welfarism: il benessere animale* 3

*2.2.3 Alcune riflessioni* 3

---

**3. La sperimentazione animale: un esercizio di mediazione** 3

---

#### III. - LA PREDICIBILITÀ DEI RISULTATI, CON PARTICOLARE RIGUARDO ALLE INDAGINI FARMACOTOSSICOLOGICHE

---

**1. Le basi biologiche della predicibilità** 4

**2. Predicibilità e differenze tra specie** 4

**3. Differenze tra specie e studi preclinici** 4

**4. Sperimentazione animale e predizione di effetti sfavorevoli sull'uomo** 5

**5. Medicine ed interventi diagnostico-terapeutici per l'uomo, per gli animali o  
per entrambi?** 5



---

IV. - I METODI ALTERNATIVI

---

<b>1. Considerazioni generali</b>	53
<b>2. Campi di interesse</b>	55
<b>3. Aspetti legislativi e politici</b>	59
<b>4. Riflessioni riepilogative</b>	60

---

V. - LA NORMATIVA EUROPEA ED ITALIANA SULLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE:  
NOTAZIONI CRITICHE E VALUTAZIONI BIOETICHE

---

<b>1. Note preliminari</b>	62
<b>2. L'esperimento e la protezione degli animali</b>	64
<b>3. La sperimentazione e le strutture</b>	66
<b>4. Le sanzioni</b>	67
<b>5. L'obiezione di coscienza</b>	68
<b>6. Il modello nord-americano</b>	68
<b>7. Conclusioni</b>	69

---

## PRESENTAZIONE

*Tra le complesse ramificazioni della riflessione bioetica, quella che attiene allo statuto ontologico ed etico degli animali possiede un rilievo assolutamente essenziale. Si è infatti oramai ampiamente e giustificatamente diffusa la consapevolezza che la cultura occidentale, alla quale dobbiamo il prepotente e probabilmente inarrestabile diffondersi della «visione scientifica del mondo» (ma qualcuno direbbe anche: il mondo umano tout court), ha contratto nei confronti degli esseri viventi non umani e degli animali in particolare un grande debito, che probabilmente non potrà mai venire pagato esaustivamente. L'oggettivazione, anzi la cosificazione del vivente non umano, e quella che con espressione forse enfatica, ma non scorretta, potremmo definire la sua umiliazione ontologica, hanno accompagnato e sorretto — fino, ripeto, ad epoche ben recenti — il progredire della visione moderna del cosmo, generando non solo vere e proprie deformazioni ideologiche dal peso epocale, quale — celebre tra tutte — la cartesiana, ma anche a livello di coscienza diffusa un atteggiamento freddo, disincantato, violento, e nei casi migliori indebitamente riduttivo verso ogni forma di vita diversa dalla nostra.*

*Avvertiamo tutti, e la bioetica se ne fa seriamente carico, che è necessario abbandonare risolutamente questo indebito paradigma, e per diverse ragioni: da quelle strettamente epistemologiche, che ne rivelano la fragilità teorica, a quelle più specificatamente etiche, che ne denunciano la carica intollerabile di tracotanza e di crudeltà, se non di sadismo, che inevitabilmente l'accompagnano. Ma naturalmente il cammino da compiere è ancora estremamente lungo: non solo perché dobbiamo liberarci da idee talmente cristallizzate nelle coscienze, da apparire ancora, a molti, assolutamente autoevidenti, ma soprattutto perché dobbiamo ritematizzare dalle radici ogni nostra forma di esperienza relazionale col vivente non umano, evitando tanto le fughe in avanti, quanto gli inutili arroccamenti pregiudiziali che accompagnano sempre tutte le epoche in cui un orizzonte concettuale entra in crisi e chiede di essere seriamente ripensato, riformulato e adeguatamente corretto.*

*Le considerazioni appena fatte vanno considerate come il presupposto, o, se si vuole, lo sfondo, delle riflessioni e delle valutazioni che il Comitato Nazionale per la Bioetica ha affidato al documento che qui si presenta. Il tema che il Comitato ha inteso affrontare non è quello, generalissimo, del nostro rapporto con gli animali, ma quello, ben più limitato, della giustificazione etica del sacrificio che noi compiamo a loro carico, quando li utilizziamo per fini di sperimentazione scientifica. Il Comitato è stato ben consapevole, aprendo la propria riflessione su questo tema, di quanto esso sia controverso, non solo da un punto di vista bioetico, ma anche (e per alcuni soprat-*

tutto) da un punto di vista strettamente scientifico: spesso si sente provocatoriamente ripetere, anche da parte di studiosi molto qualificati, che la sperimentazione sugli animali sarebbe metodologicamente scorretta e, in definitiva, inutile; che attraverso di essa si verrebbe a compiere una sorta di rito propiziatorio, che andrebbe rigorosamente demistificato, denunciato e conseguentemente abbandonato. È evidente che simili prospettive, ove fossero state ritenute condivisibili sotto ogni profilo, avrebbero reso superflua ogni ulteriore riflessione in materia. Pertanto il Comitato si è seriamente confrontato con queste provocazioni, acquisendo una documentazione ampia e articolata, di cui chiunque leggerà il documento potrà apprezzare il rigore; e dopo adeguate riflessioni e dibattiti è giunto alla conclusione che esse non siano capaci di delegittimare, in via strettamente fattuale, la logica della sperimentazione (in particolare nelle sue pretese di scientificità). Questa acquisizione non ha comportato però di per sé, per il Comitato Nazionale per la Bioetica, alcuna immediata ricaduta di tipo bioetico: è assolutamente evidente, infatti, in particolare per i membri del Comitato, che la mera correttezza metodologica di una prassi scientifica non implica alcuna evidenza di tipo bioetico. È stato quindi necessario riflettere sulle diverse possibili giustificazioni non scientifiche, ma per l'appunto bioetiche del sacrificio che chiediamo (o meglio imponiamo) agli animali: e queste giustificazioni si sono in qualche modo condensate nel titolo stesso che si è voluto dare a questo documento. È nel nome stesso della salute dei viventi — e, si badi bene, non solo dei viventi umani, ma anche dei viventi non umani — che trovano le proprie giustificazioni etiche tutte le diverse forme di intervento umano sulla natura vivente, ivi comprese quelle attività — indubbiamente estreme — che implicano il sacrificio di forme di vita. Non c'è dubbio alcuno che il Comitato, nel dare organizzazione sistematica alle proprie riflessioni, abbia presupposto che tra tutte le forme di vita, quella umana possieda un primato, non solo fattuale, ma soprattutto assiologico e che tale primato costituisca una giustificazione, peraltro non illimitata, della subordinazione all'uomo di ogni altro vivente. Ma si tratta di una subordinazione che non esclude che tra tutte le innumerevoli forme del vivente (ivi compresa quella umana) si dia una sorta di radicale e costitutiva solidarietà, che il più delle volte gli uomini avvertono in forme prelogiche ed emozionali (e proprio per questo psicologicamente cogenti) e che è compito della bioetica portare a compiuta chiarezza razionale, onde a partire da essa stabilire i necessari e invalicabili limiti etici che devono orientare il nostro rapporto col vivente in generale e in particolare con gli animali. Chi prenderà cognizione di questo documento, in tutta la sua articolata complessità, non potrà non dare atto al Comitato di aver costantemente richiamato gli scienziati e in particolare gli sperimentatori alle loro responsabilità bioetiche, e soprattutto di aver sottolineato quanto queste responsabilità bioetiche debbano trovare corrispondenza nella normazione positiva a difesa dell'ambiente e soprattutto degli animali.

Il documento che qui si presenta è stato elaborato da un gruppo di lavoro attivato il 16 febbraio 1996 e diretto dal Prof. Paolo Preziosi e del quale han fatto parte i Proff. Barni, Benciolini, Leocata, Romanini, Silvestrini, Tarro, Zanella. Il gruppo si è altresì avvalso dell'apporto essenziale di esperti esterni, che è doveroso ringraziare calorosamente, per la squisita disponibilità che hanno manifestato a collaborare con noi: la dott.ssa Mariachiara Tallacchini, dell'Università di Firenze, che ha con-

*tribuito alla stesura di base del capitolo II del documento e il Prof. Nello Rodol Lorenzini, Direttore del servizio qualità e sicurezza della sperimentazione anima dell'Istituto Superiore di Sanità, la cui esperienza e sensibilità metodologica ha lasciato tracce essenziali in quasi tutte le pagine bioetiche del documento. Un grande ringraziamento per la sua collaborazione va altresì al Prof. Romano Marabello, Direttore Generale del Dipartimento Alimenti e Nutrizione — Sanità pubblica e veterinaria — del Ministero della Sanità.*

*Conclusi i lavori del gruppo, la bozza del testo del documento è stata portata all'attenzione di tutti i membri del Comitato e discussa in sessione plenaria. In questa fase vanno rimarcati i contributi del Prof. Elio Sgreccia e soprattutto del Prof. Sergio Stammati, che hanno reso possibili ulteriori significativi miglioramenti del testo, sia dal punto di vista espositivo che soprattutto argomentativo. Esso infine è stato approvato all'unanimità nella seduta plenaria del 17 aprile 1997.*

*Roma, 8 luglio 1997*

*Il Presidente*  
Francesco D'Agostino





# I. DALLA «VIVISEZIONE» ALLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

## 1. - 4000 anni di storia

La sperimentazione animale — intesa come una stretta interazione uomo-animale — può dirsi iniziare in Europa nel periodo mesolitico, circa 9000 anni a.C. con la domesticazione e l'allevamento dei cani, poi di capre, pecore, bufali, cavalli, pollame e gatti, proseguendo con ritmo crescente (il coniglio fu addomesticato nel medioevo), quando moltissime specie e cicli vitali delle stesse sono stati influenzati dall'antropizzazione diffusa, dalle tecniche messe in atto dall'uomo nel corso di millenni e dall'aumento delle popolazioni.

Il più antico scritto riguardante animali in medicina risale al 2000 a.C. circa, testimoniando atti chirurgici che assiro-babilonesi compivano su uomini ed animali. Esistono documentazioni di sperimentazione animale, ad es. su uccelli, della Scuola greca Alessandrina [Erofilo di Calcedonia (335-280 a.C.), Erasistrato di Coo (250-200 a.C.), considerato fondatore della fisiologia] ed eseguite probabilmente nella Magna Grecia (Alcmeone, 6° secolo a.C., Scuola di Crotone). Una larga sperimentazione animale fu poi condotta, in uno con l'esercizio della medicina, da Galeno di Pergamo (129-199 d.C.).

Da queste prime e, anche per carenza di scritti, frammentarie ricerche, si evidenziano alcuni importanti risultati acquisiti: da Alcmeone l'individuazione del cervello come centro dell'intelligenza; dalla Scuola Alessandrina la distinzione tra nervi, tendini e vasi, l'evidenziazione della meninge (si ricordi il cosiddetto torciglione di Erofilo), la differenza tra nervi sensoriali e motori, ritenuti contenitori di liquori (Erasistrato), le funzioni della valvola tricuspide (valvola di Erasistrato), il ruolo del cibo per la costruzione della massa corporea ed anche una documentazione di *perspiratio insensibilis* negli uccelli; da Galeno la ineccepibile documentazione del ruolo dei nervi nella fonazione e del controllo di questa da parte del cervello, il ruolo dei reni nella produzione di urine, la connessione fra globi oculari e cervello ai fini della visione (ascritta anche ad Alcmeone), la presenza del sangue nelle arterie (non di aria come Erasistrato aveva supposto e si era ritenuto per 400 anni), l'importanza del cordone ombelicale per la sopravvivenza del feto, alcuni aspetti dello sviluppo embrionale, infine la netta separazione fra funzioni del cervello e del cuore, riconoscendo al primo la sede delle funzioni superiori. La scimmia fu l'animale più utilizzato da Galeno nelle sue ricerche.

Dopo Galeno non si hanno più tracce documentate di sperimentazione animale fino a tutto il medioevo; proibita anche, nell'alto medioevo, la dissezione dei ca-

veri (effettuata di rado di sotterfugio da studiosi coraggiosi), tutto lo scibile medico e biologico si fondò sui testi degli scrittori greci e romani, in primo luogo Aristotele e Galeno, fino al Rinascimento.

L'ignoranza dei medici di questi secoli — un millennio ! — era tale che non conoscevano che il riempimento di aria dei polmoni era necessario per la vita, e che il cuore serviva come pompa per il sangue circolante. Questi ed altri dati essenziali per la conoscenza del corpo umano furono acquisiti tra il '500 ed il '600 e per ciascuno di essi la dimostrazione avvenne totalmente o in gran parte per ricerche sugli animali.

Nel 1628 William Harvey (1578-1657), con la sua opera *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, comunemente nota come *De Motu Cordis*, dedicata al Re di Inghilterra, riprendendo lo studio di Galeno che aveva affermato la presenza, nelle arterie, di sangue e non di pneuma, come riteneva Erasistrato, raggiunse, attraverso alcune acute osservazioni sul vivente ed una sperimentazione condotta su animali delle specie più varie, la inconfutabile documentazione della circolazione sanguigna e del passaggio del sangue dal ventricolo destro al sinistro attraverso i polmoni, sperimentalmente correggendo il grave errore di Galeno che riteneva possibile il passaggio del sangue da vene ad arterie attraverso minuscoli fori del setto ventricolare. La scoperta di Harvey trovò in Malpighi (1628-1694) la documentazione, nel 1661, nei capillari del mesentere di rana, del punto di passaggio fra sistema arterioso e venoso, un reperto poi in altro modo evidenziato da Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723). Coeva a quella di Harvey fu anche la scoperta, nel 1622, da parte di Gaspare Aselli, dei vasi linfatici, evidenziati, perché allora pieni di linfa durante la digestione di un pasto, nell'animale vivente.

Nel '700 si ebbero tra l'altro la documentazione del ruolo dell'ossigeno come fattore essenziale per la vita, dei rapporti tra nervi e contrazione muscolare, della digestione del cibo nello stomaco, dello sviluppo di calore dal metabolismo corporeo e la prima dimostrazione della pressione arteriosa che portò, oltre un secolo dopo, alla scoperta del manometro a mercurio.

Malgrado Diderot, nella voce «Anatomia» per l'Enciclopedia, esplicitamente invocasse la sperimentazione su condannati a morte negli anfiteatri anatomici (piuttosto che inviarli al patibolo), le scoperte di cui sopra ebbero tutte alla base ricerche condotte sugli animali. Lo stesso stetoscopio, uno strumento semplice, ma assai utile nella diagnostica medica, fu perfezionato nel 1816 sulla base della sperimentazione animale.

Nel 1877 Pasteur, studiando due malattie animali, l'antrace nelle pecore (trasmissibile all'uomo) ed il colera nei polli, dopo averne isolato l'agente batterico responsabile, ne ridusse la virulenza con il calore e trovò che la somministrazione di tali germi agli animali non causava malattia, ma impartiva protezione contro esposizioni future. Pasteur chiamò il procedimento vaccinazione (dal latino *vacca*), in omaggio al chirurgo inglese E. Jenner che a fine '700 aveva dimostrato che un prodotto animale, il contenuto delle pustole vacciniche delle mucche inoculate, all'uomo, proteggeva dal vaiolo. Pasteur venne poi a sviluppare un vaccino contro

la rabbia, di nuovo utilizzando animali invece di uomini (che pure aveva richiesto con lettera per l'accertamento della validità del vaccino all'imperatore del Brasile).

È impossibile riferire quanti successi, nella seconda metà dell'800, sono stati raggiunti in biologia e medicina con l'aiuto della sperimentazione animale, dai sieri per combattere malattie infettive fino allora mortali (si pensi alla difterite) all'individuazione di costituenti dietetici critici per la crescita e la sopravvivenza (vitamine, minerali), agli studi sui cromosomi, procedure, materiali ed attrezzature della moderna chirurgia.

Nel 1881 viene effettuata la prima resezione gastrica praticata da Billroth a Vienna su una donna affetta da neoplasia dello stomaco stenosante il piloro; l'intervento, il primo al mondo ad essere eseguito su un viscere addominale, era stato preparato con una serie di sperimentazioni sui cani dagli allievi Gussenbauer e Winiwarter che avevano rilevato come gli animali operati di gastroduodenostomia avevano superato l'intervento con perfetta ripresa delle funzioni digestive ed in essi, sacrificati dopo qualche mese, le anastomosi presentavano perfetta tenuta e la stomia rimaneva previa.

L'endocrinologia nacque nella seconda metà dell'800, quando le ghiandole endocrine, pur evidenziate al tavolo anatomico in larga parte, venivano considerate organi vestigiali o «ghiandole sanguigne vascolari» senza particolari funzioni e solo con poche menzioni nei libri di Anatomia.

Il diabete, noto da circa 3000 anni, ma rimasto incurabile, vede chiarita la sede della malattia (nel pancreas) e la sua cura (la somministrazione di insulina), attraverso la sperimentazione animale: l'ablazione della ghiandola pancreatica nel cane provoca la malattia (von Mering e Minkowski, 1889); l'estratto alcolico di pancreas iniettato nel cane spancreato cura il diabete sperimentalmente prodotto (Banting e Best, 1921 — premi Nobel); l'insulina estratta dal pancreas di bue o di maiale ed iniettata ai diabetici cura la malattia (1922-23 a tutt'oggi; in parte ai giorni nostri sostituita dall'insulina umana ricombinante ottenuta con procedimenti di ingegneria genetica).

Lo stesso fu osservato per i principi secreti da altre ghiandole, dette, come il pancreas, endocrine che, per la caratteristica di riversare in circolo i loro prodotti secretori fino alla loro ablazione negli animali e la conseguente comparsa di quadri patologici specifici analoghi a patologie umane (ipotiroidismo, ipogonadismo, iposurrenalismo etc.) e la possibilità di esser vicariate dai loro prodotti secretori, erano considerate vestigiali «ghiandole vascolari sanguigne». Emblematiche risultano, in tal senso, le ghiandole surrenaliche, scoperte da Eustachio nel 1565 (*De glandulis qui renis incubunt*) ed ignorate per 3 secoli; la somiglianza dei sintomi della loro ablazione con quelli di una malattia umana dovuta a lesioni tubercolari delle ghiandole dette — il morbo di Addison — fu individuata nel secolo scorso; loro estratti, ottenuti dal bue (estratti corticosurrenalici), sono stati in questo secolo vantaggiosamente utilizzati per trattare appunto la malattia di Addison ed altre forme di insufficienza della ghiandola, fino a tempi recenti quando si è passati all'impiego di ormoni specifici isolati dal tessuto di surreni animali.

Possono essere a riguardo ricordate alcune pietre miliari dei rapporti tra sperimentazione animale in endocrinologia e impiego nell'uomo dei suoi risultati (Preziosi, 1990):

1889	Minkowski e Von Mering abladono chirurgicamente il pancreas nel cane, provocando nell'animale i segni caratteristici del diabete mellito.
1921	Banting e Best scoprono che un estratto alcolico di pancreas cura il diabete del cane spancreato e che nell'estratto è contenuta insulina che, ottenuta dal pancreas di bue e di maiale, servirà per la cura dei diabetici per oltre 50 anni, oggi solo in parte sostituita dall'insulina umana ottenuta in via ricombinante.
1925	Collip riesce ad incrementare il calcio presente nel siero di animali paratiroidectomizzati con estratto di paratiroide, ponendo le basi della patogenesi e della cura della tetania paratiroopriva.
1929	Koch <i>et al.</i> fanno ricrescere la cresta a galli castrati utilizzando testicoli di toro.
1953	Pincus <i>et al.</i> descrivono gli effetti inibenti di steroidi di sintesi sulla funzione gonadotropia ipofisaria (ovulazione) nel coniglio.
1956	Sulla base di tali risultati sperimentali, Rock, Garcia e Princes dimostrano la inibizione della ovulazione della donna con steroidi.

La scoperta, circa 30 anni fa, di un ormone, la calcitonina, rappresenta un emblematico esempio dell'importanza della sperimentazione animale in ricerca di base e di come in relativamente pochi anni la scoperta possa avere, per il prosieguo delle ricerche, sviluppi impensati in campo sperimentale, clinico e applicativo. La scoperta, recente, a differenza che per molti altri ormoni, non scaturì dall'identificazione di una patologia umana causata da iper- o iposecrezione dell'ormone. Effettuando esperimenti sulla regolazione della secrezione di paratormone (PTH) nel cane, Copp *et al.* (1962), perfondendo tiroidi e paratiroidi di cani con sangue ricco di calcio, rilevarono che, quando il perfusato rientrava nella circolazione sistemica, la calcemia scendeva più rapidamente che non dopo ablazione della tiroide e delle paratiroidi. La riduzione della calcemia non poteva pertanto spiegarsi solo con la perdita di PTH, ma doveva implicare la secrezione di un fattore ipocalcemizzante dal sistema tiroide-paratiroidi. Sulla base di questo e di altri esperimenti, gli AA citati conclusero che un ormone ipocalcemizzante, che denominarono *calcitonina*, veniva secreto dalle paratiroidi.

L'origine della calcitonina dalla tiroide piuttosto che dalle paratiroidi fu poi dimostrata da Hirsch *et al.* (1967). Questi AA dedussero che la maggiore risposta ipocalcemizzante alla perdita delle paratiroidi per termocauterico piuttosto che per ablazione chirurgica, era dovuta al rilascio di una sostanza ipocalcemizzante da parte della tiroide cauterizzata. L'iniezione sottocutanea, nel ratto normale, di una piccola quantità di un estratto di tiroide di ratto, cui erano state asportate le paratiroidi, provocava, entro un'ora, una marcata risposta ipocalcemizzante. La sostanza ipocalcemizzante della tiroide venne inizialmente denominata *tirocalcitonina*, per distinguerla dalla *calcitonina* di presumibile origine paratiroidea. Ulteriori risultati dimostrarono che era la tiroide, e non già le paratiroidi, la ghiandola responsabile della riduzione della calcemia dopo infusione con un carico di calcio (Talmage *et al.*, 1965 — Care, 1965). L'identificazione della tiroide come fonte della calcitonina fu importante per un rapido sviluppo nel settore; indicò la ghiandola appropriata per identificare la cellula di origine dell'ormone, da cui poter ottenere grandi quantità di sostanza attiva, purificata e con attività biologica determinata (rassegna in Munson *et al.*, 1988).

Il progresso raggiunto nei sei anni successivi fu davvero notevole. Furono identificate, come origine della CT, le cellule parafollicolari della tiroide, oggi più comunemente denominate cellule C. La CT fu ritrovata nelle ghiandole ultimobranchiali vertebrati inferiori, fu purificata da tiroidi suine ed umane, e ne fu determinata la struttura. Copp *et al.* (1967) e Tauber e Carvalheira, (1967) contemporaneamente ed indipendentemente, furono i primi a dimostrare che la calcitonina poteva essere estratta dalle ghiandole ultimobranchiali del pollo. Nei vertebrati inferiori, la ghiandola ultimobranchiale rimane separata, mentre nei mammiferi si fonde con la tiroide (Pearsall *et al.*, 1967).

Una sindrome da ipersecrezione, il carcinoma midollare della tiroide (MTC) è stata poi identificata nell'uomo (Milhaud *et al.*, 1968 — Meyer e Abdel, 1968). La CT inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti in coltura fu dimostrato con sicurezza da Friedman e Raisz (1965) e da Aliapoulios *et al.* (1966).

Milhaud e Job furono i primi ad usare nel 1966 la calcitonina in terapia, trattamento dell'ipercalcemia idiopatica. La riduzione della calcemia fu ascrivibile almeno in parte, all'inibizione dell'attività osteoclastica. Più tardi Milhaud *et al.* (1968) utilizzarono la calcitonina nel trattamento del morbo di Paget delle ossa.

La calcitonina fu quindi isolata dalle ghiandole ultimobranchiali del salmone fu determinata la struttura (Nial *et al.*, 1969) e fu prodotta per sintesi (Guttmann *et al.*, 1969). La CT di salmone è divenuta la più largamente utilizzata in terapia, perché non solo è più potente, ma ha anche una più lunga durata d'azione rispetto alla CT di mammifero.

Usando un anticorpo diretto verso l'estremo carbossi-terminale, Silva e Beck hanno trovato CT immunoreattiva in molti tessuti umani, oltre alla tiroide, ad es. digiuno, timo, vescica, polmone, retto e testicolo; alcune di queste sedi ectopiche possono secernere CT. È stato così possibile accertare come alcuni di questi organi si sono rivelati essere la sede primitiva di neoplasie producenti CT ectopica (Milhaud, 1981).

Non si contano le scoperte legate alla sperimentazione animale; talune tra le più importanti vengono riportate nella tab. 1: più di due terzi dei Premi Nobel per fisiologia e la medicina sono stati assegnati per ricerche che richiedevano l'uso di animali (tab. 2).

Una analisi delle tipologie di utilizzo a scopo sperimentale dell'animale, parte dell'uomo, dall'antichità ai nostri giorni, porta a riconoscere un approccio di tipo prevalentemente *anatomico* nell'antichità greco-romana, *anatomo-fisiologico* (riconoscimento sul vivente di funzioni di organi e strutture di cui la dissezione ha identificato posizione e struttura nel cadavere) dal Rinascimento ai primi del '900, prevalentemente *fisiologico* (le funzioni: si pensi all'endocrinologia) ed *immunologico* (prevenzione e cura delle malattie infettive) dai primi del '900, *farmacotossicologico*, *neurobiologico* ed *immunologico* (trapianti d'organo) in progressiva crescita dalla prima metà del 900 ai giorni nostri.

## 2. - Aspetti più recenti o innovativi della sperimentazione animale

I diversi orientamenti della scienza e l'acquisizione di mezzi prima indisponibili (anestetici generali e locali) hanno completamente mutato modalità ed approcci

ci di ricerca sugli animali: dalla «vivisezione», cioè interventi effettuati con utilizzo di strumenti anatomico - chirurgici senza anestesia — indisponibile per l'animale, come del resto per l'uomo fino alla seconda metà dell'800 — ad un impiego che per il progresso della tecnologia vede l'impiego di tecniche non invasive (elettrocardiogramma, elettroencefalogramma, CT scanner, risonanza magnetica nucleare etc.), non dolorose ed identiche a quelle usate in diagnostica nell'uomo o, a scopo diagnostico-curativo, in medicina veterinaria o addirittura solo comportamentali. Solo per l'eccezionalità che si riscontri assoluta incompatibilità fra anestesia ed esperimento di tipo cruento è previsto dalle leggi vigenti, dietro particolare autorizzazione, l'impiego di animali non anestetizzati nella ricerca.

*Le indagini farmacotossicologiche.* Uno degli aspetti su cui oggi maggiormente la sperimentazione animale riveste un ruolo di primo piano è nel controllo delle sostanze chimiche non solo destinate al mercato farmaceutico, ma messe in commercio per gli scopi più diversi (*risk assessment*: caratterizzazione di azioni sfavorevoli potenziali, conseguenti all'esposizione dell'uomo a sostanze chimiche ambientali). Ogni nuova sostanza deve essere sottoposta ad una serie di indagini tossicologiche a garanzia nei riguardi dell'uomo, degli animali domestici e selvatici, indagini da effettuarsi sugli animali. Prodotti chimici da tempo in circolazione sono in corso di revisione relativamente ai dati disponibili relativamente alla loro tossicità e, qualora siano rilevate differenze (per paucità) tra gli aspetti tossicologici disponibili e quelli richiesti, i prodotti detti vanno sottoposti alle indagini obbligatorie per i composti nuovi. Linee guida internazionali per tali controlli di sostanze chimiche sono state e sono sviluppate dall'Organizzazione economica per la cooperazione e lo sviluppo (OECD), sono basate in maniera predominante su animali e rappresentano standards su base internazionale. Tali prove possono protrarsi a lungo (anche molti mesi), con somministrazioni quotidiane per vie diverse su specie animali diverse perché è rischio grave, per l'uomo e gli animali domestici e selvatici, l'esposizione per lungo periodo a nuove sostanze chimiche o sostanze presenti nell'ambiente a basse concentrazioni anche se è improbabile che producano effetti sfavorevoli nell'uomo anche per decenni.

In tali studi, in un primo tempo da effettuarsi su animali in accrescimento per 90 giorni (corrispondenti ad un decimo della durata di vita dei ceppi di roditori usati in laboratorio), vanno opportunamente ricercati un livello di dose che alteri in maniera significativa condizioni fisiche (ad esempio l'accrescimento) e funzionali (ad es. valori di chimica clinica) dell'animale (livello tossico) ed un livello che non alteri in maniera significativa i parametri detti (*No Observable Effect Level*, NOEL, oppure *No Observable Adverse Effect Level*, NOAEL). Questi valori vengono divisi per un fattore di sicurezza di circa 100 per giungere ad un livello accettabile di assunzione giornaliera nell'uomo.

Queste indagini il più delle volte comportano somministrazione del presunto tossico o per via orale con la dieta o per via iniettiva (si sceglie la via più adatta alle caratteristiche fisico-chimiche della sostanza), prelievi ematici avanti e in corso di trattamento per valutazioni ematochimiche e citomorfologiche, sacrificio finale indolore dell'animale per valutazioni istopatologiche. Indagini di tale tipo vengono altresì condotte per accertare la tossicità cronica dei farmaci. L'eventuale sacrificio degli

animali per il prelievo di organi per indagini anatomico-istologiche o gestazionali viene eseguito in maniera umanitaria e con anestesia.

L'assenza di dolore, di angoscia ed anche di semplice disagio animale è da considerare un fattore essenziale per quanto attiene la buona condotta della ricerca sull'animale medesimo (basti pensare alle turbe neuroendocrine omeostatiche causate dallo stress, particolarmente nette in quello da dolore) e pertanto è sempre, ove possibile, da perseguire. Appare altrettanto evidente che, in determinate circostanze, lo sperimentatore può anche determinare, se metodologicamente indispensabile ai fini della ricerca, sofferenza all'animale, condizione accettata dal D.L. n 116 del 27 gennaio 1992 solo in casi particolari che si cerca di contenere al massimo: ciò accade ad es. quando si debbano studiare mezzi per contrastare il dolore (anestetici locali, analgesici, antinfiammatori) in cui l'effetto dei farmaci sperimentati si può rilevare solo con la persistenza della sensibilità dolorifica, delle altre sensibilità e della coscienza (che scompaiono con l'anestesia generale) ovvero debba prodursi vomito — così frequentemente e pesantemente indotto dai farmaci antineoplastici — per valutarne la possibilità di prevenzione e di cura ovvero debbano effettuarsi studi comportamentali, situazioni tutte che precludono l'impiego di anestetici generali.

In tali situazioni si tende a mantenere la percezione dolorifica al più basso livello possibile, riducendosi talora a solo mero disagio (per ampie trattazioni sull'argomento al consultivo Bonica, 1992, Fonda, 1994; Rollin, 1987, Rose e Adams, 1989).

*I modelli di malattia. Animali inbred, transgenici e knock out.* Un aspetto importante e moderno della sperimentazione animale è rappresentato da modelli di malattie in vertebrati e soprattutto in mammiferi, allo scopo di ottenere, attraverso esse, informazioni per la patologia umana nonché farmaci capaci di prevenirle e di curarle. Vertebrati ed in particolare mammiferi hanno in comune centinaia di malattie del tutto sovrapponibili a quelle di esseri umani, tra cui allergia, glaucoma, lupus erimatoso, distrofia muscolare, scoliosi, varie forme di cancro e malattie infettive quali epatiti, malattia di Lyme, malaria e tubercolosi (tab. 3).

Un modello animale ideale di malattia dovrebbe riprodurre accuratamente la sindrome di patologia umana che si intende studiare, dovrebbe essere riproducibile e quindi utilizzabile da più di un ricercatore (per confermare i reperti ottenuti ed ampliare il campo di ricerca), l'animale portatore dovrebbe essere maneggiato e stabulato facilmente e di dimensioni tali da poter prelevare da esso campioni di liquidi biologici nel tempo, produrre un numero notevole di dati (specie se la malattia è ereditaria) e vivere un tempo sufficientemente lungo per il suo impiego.

I modelli animali di malattia sono rappresentati da malattie degli animali sia spontanee (tab. 3) che in essi indotte, ad es. infezioni sperimentali per lo studio di chemioantibiotici. Animali, infatti, possono essere sensibili a germi responsabili di malattie infettive umane che vengano loro iniettati, sviluppando le relative infezioni, anche se non le contraggono spontaneamente. Malattie e disordini possono essere anche indotti chirurgicamente, ad es. mediante la strategia di creare endocrinopatie con la ablazione di specifiche ghiandole a secrezione interna. Talora sono usati, per indurre malattie, composti chimici ad azione lesiva su determina-

te strutture dell'organismo (ad es. diabete da allossana o streptozotocina che ledono le cellule del pancreas secernenti insulina). Raggi x ed isotopi radioattivi sono stati utilizzati per indurre malattie e disordini.

Modelli di malattie in vertebrati e soprattutto in mammiferi che riproducano quadri patologici umani possono derivare da mutazioni spontanee accuratamente rilevate (ad es. cani con emofilia A e B o cani o gatti con distrofia muscolare tipo Duchenne) o, come accade più di frequente, in ceppi *inbred* di roditori (ceppi caratterizzati da forti analogie parentali e quindi particolarmente puri).

Ad esempio in Giappone, nel 1990, fu trovata una mutazione spontanea in uno stock di conigli (denominati Watanabe) responsabile di ipercolesterolemia persistente ed aterosclerosi per un difetto nelle cellule epatiche di captare le lipoproteine a bassa densità (LDL) circolanti e conseguentemente metabolizzare il colesterolo ad esse legato. Nel 1991 è stata identificata negli USA una linea di maiali con la stessa alterazione genetica. Orbene, tali patologie spontanee in animali trovano una perfetta corrispondenza in popolazioni umane con lo stesso difetto che può portare a morte precoce per infarto; il coniglio Watanabe, così come i maiali con le alterazioni dette, hanno permesso di chiarire aspetti fondamentali delle ipercolesterolemia e dell'aterosclerosi e sono anzi utili per lo sviluppo di farmaci ipocolesterolemizzanti ed antiaterosclerotici efficaci.

Sono disponibili topi con malattie o sindromi di Sly, malattia di Gaucher, carenza di ornitina transcarbamilasi, sindrome di Lesch-Nyhan (tutte rappresentanti disordini metabolici) e ratti con sindrome di Crigler-Najjar (anche essa un disordine metabolico) oltre ai ricordati cani con emofilia A e B o con sindrome di Duchenne.

Il topo cosiddetto SCID-hu è un topo con una grave immunodeficienza (SCID: *Severe combined immunodeficiency*) molto utile perché questa condizione (ottenuta in via genetica per allevamento attraverso molte generazioni in ambienti assolutamente privi di germi) consente di ospitare elementi cellulari dell'uomo (ad es. linfociti infettati con virus HIV) con grandi vantaggi per la risoluzione di problemi fisiologici e farmacologici.

Ulteriore esempio di patologia spontanea utilizzabile in sperimentazione animale, oggi rappresentanti ceppi altamente selezionati, sono i ratti spontaneamente ipertesi, utili per lo studio delle complicità della ipertensione e di farmaci attivi su di essa.

In questi modelli il disegno sperimentale per la sperimentazione di nuovi farmaci è del tutto sovrapponibile a come ci si regolerebbe sull'uomo: somministrazione a dosi relativamente basse dei farmaci per le vie più comunemente usate nell'uomo, rilievi (ad es. della pressione arteriosa) con tecniche non invasive, e/o prelievi di sangue come avanti specificato, procedimenti del tutto analoghi a quelli adottati per la sperimentazione clinica sull'uomo. Per l'eventuale sacrificio a scopo anatomo-istologico di tali animali, si rimanda a quanto già detto. Evidentemente, tranne che prima del sacrificio, l'impiego di anestesia generale è in tal genere di esperimenti, come sarebbe nell'uomo, del tutto improprio.

Gli animali *transgenici* — di gran lunga più utilizzato il topo — oggetto di tanta letteratura giornalistica — sono animali ai quali sono stati a livello embrionale aggiunti geni di altre specie, soppressi o alterati geni, ottenendo animali con caratteristiche peculiari o anormalità (modelli di malattie o sindromi) specificamente indotte.



Per citare alcuni esempi, mediante transgenici è stato possibile pervenire ad un modello di una seria malattia umana, la sclerosi laterale amiotrofica. In particolare sono stati trasferiti, in topi, specifici geni umani che hanno portato l'animale ad esprimere isoforme normali o mutanti dell'enzima superossidodismutasi (SO-D). I topi che hanno ricevuto geni capaci di far produrre l'enzima nella forma normale, sono rimasti del tutto normali. Quelli che hanno ricevuto il gene per la forma mutante hanno sviluppato una malattia simile alla sclerosi multipla umana; si è ottenuta così, per la prima volta, un modello animale per una malattia umana seria, sfuggente nella patogenesi, con la possibilità di studiare farmaci attivi su di essa nell'uomo. Ratti (e topi) transgenici portatori del gene HLA-B27, associato nell'uomo alla spondilite anchilosante, sviluppano una malattia infiammatoria molto simile a quella umana.

Scimmie anziane presentano molte caratteristiche della malattia di Alzheimer e sono utilizzate come modelli per questa malattia. Il loro reperimento e mantenimento in condizioni ottimali è assai difficile e dispendioso. Orbene, del tutto recentemente è stato trovato che topi transgenici possono esprimere la proteina precursora per la  $\beta$ -amiloide (APP) umana con la sola diversità di un aminoacido e sviluppare progressivamente le classiche alterazioni della demenza di Alzheimer con l'eccezione dei grovigli neurofibrillari.

Specie animali (ad es. maiali o pecore) con inserimento di geni umani per la produzione di fattori della emocoagulazione (ad es. fattore antiemofilico) producono il fattore ottenibile poi dal latte, privo di virus contaminanti quali quello dell'AIDS o di epatiti.

Un altro tipo di topo modificato geneticamente è il cosiddetto topo *knock out* «fatto fuori», cioè un topo privato di un gene nel corso dello sviluppo embrionale. In tal modo, il topo che si sviluppa sarà privo della capacità di produrre proteina sotto il controllo del gene eliminato.

Una importante mutazione genetica nell'uomo responsabile della malattia fibrocistica può essere realizzata in un topo *knock out* per il gene responsabile di una proteina che regola il passaggio di cloruro attraverso la membrana cellulare. La malattia indotta non è del tutto sovrapponibile a quella umana, ma il modello di patogenesi della fibrosi cistica apre la via a possibili forme di terapia per combattere l'eccessiva produzione di muco caratteristica della malattia detta.

Gli animali transgenici e cosiddetti *knock out*, permettendo di ottenere patologie selettive tipiche della specie umana attraverso manipolazioni genetiche, ovvero prodotti biologicamente essenziali per la terapia, non vanno incontro a particolari sofferenze per le manipolazioni dette e sono trattati come descritto per gli animali con malattie spontanee.

In ogni caso, in senso generale e con riferimento anche agli animali transgenici (Bovedani, 1993), appaiono indispensabili le seguenti precauzioni e raccomandazioni etiche: (1) valutazione critica delle motivazioni e degli obiettivi della sperimentazione; (2) determinazione dei vantaggi e dei benefici che comprenda anche la valutazione di una soglia o limite di tollerabilità della sofferenza animale, cioè il grado di proporzionalità tra i benefici previsti (soprattutto se incerti) ed i danni disagi eventualmente provocati.

In effetti, nelle sperimentazioni ricordate ogni dolore, sofferenza o semplice disagio animale che non abbiano significato euristico sono fattore negativo ai fini della conduzione delle ricerche e pertanto devono esser accuratamente evitati. Scimmie della famiglia della *Pongidae* (primati umani, cui appartengono scimpanzè, gorilla, oranghi, tutti con caratteristica andatura quasi eretta, dopo sperimentazioni (ad es. per vaccini) sono lasciate per tutta la loro vita in apposite riserve perfettamente attrezzate ai loro bisogni.

*Modelli selettivi non usuali.* Alcuni animali non strettamente correlati all'uomo possono tuttavia presentare analogie da consentire ricerche significative. Dal 1930 un calamaro (*squid*), cioè un invertebrato marino, cefalopodo (famiglia *Loligo*, *Illex Omnastrephes*), è stato utilizzato per studiare funzioni nervose, in quanto ha un assone nervoso gigante 100 volte più grande della corrispondente struttura umana ed un sistema nervoso assai più semplice di quello umano.

L'assone gigante ha consentito importanti studi elettrofisiologici all'interno ed all'esterno del corpo cellulare, attraverso cui si è pervenuti alla conoscenza di come gli impulsi nervosi sono trasmessi attraverso il SNC.

Notevoli conoscenze circa le comunicazioni tra cellule sono venute dal grillo. Questo animale, con 70 recettori uditivi (uomo 10-30000), emette suoni perfettamente recepiti dai suoi consimili come segnali di accoppiamento. Tali segnali hanno permesso di studiare il modo con cui il sistema uditivo li elabora e come essi vengono trasferiti in atti significativi, consentendo così di approfondire il trasferimento di informazioni cellulari.

Il pesce zebra, un pesce d'acqua dolce piccolo e con rapido ritmo maturativo, popolare in acquari domestici, ha permesso grossi progressi nella biologia dello sviluppo, e caratteristiche individuali di colori, forma e funzioni possono esser facilmente mutate in laboratori e perpetuate nella progenie. Inoltre, le uova possono esser portate a sviluppo come embrioni senza fertilizzazione. L'animale risultante porta così due serie di cromosomi materni identici e, dacché una mutazione su un cromosoma si duplica sull'altro, può esser rapidamente osservato e l'effetto di un gene mutato. Alcune mutazioni rilevate nel pesce zebra presentano forti somiglianze con anomalie nello sviluppo viste in bambini.

Da tutto quanto sopra riferito, occorre prendere atto che la parola «vivisezione» ha valore storico, è assimilabile a quanto ancora il chirurgo fa nell'aprire il corpo del vivente (uomo o animale che sia in anestesia), conserva una carica morale negativa verso colui cui viene attribuita e va correttamente sostituita con «sperimentazione animale» che verrà usata in prosieguo, eventualmente distinguendola in cruenta ed incruenta, come la maggior parte delle volte accade.

### **3. - L'utilizzazione di animali in biomedicina**

Attualmente l'utilizzazione di animali a fini scientifici è alquanto diversificata e può esser così distinta:

- 1) Ricerca di base o fondamentale

- 2) Ottenimento di prodotti utilizzabili in terapia a scopo sostitutivo (ad es. insulina) o come sieri per combattere malattie infettive (in tale ambito vanno inclusi gli animali transgenici per la produzione di fattori biologici essenziali per scopi terapeutici)
- 3) Scoperta di nuovi farmaci, nuovi insetticidi etc.
- 4) Indagini di tossicità ai fini di 3) o per la sicurezza di prodotti chimici immessi sul mercato
- 5) Educazione e formazione.

Dal punto di vista etico, le procedure inerenti alle attività avanti indicate possono essere distinte in tre categorie

- a) procedimenti che implicano disagio, disturbo e sofferenza degli animali come aspetto intrinseco della loro effettuazione
- b) procedimenti che comportano la morte di animali (ad es. prelievo di organi, cellule etc.) che non sono necessariamente dolorose (*sacrifici umanitario*)
- c) procedimenti che non comportano che un tasso assai modesto di sofferenza o di disagio che non implicano la morte dell'animale (ad es. studi sul comportamento).

Questi tre gruppi di procedure non sollevano le stesse questioni etiche. Per quanto riguarda la categoria *a* e, in misura minore, *b* che hanno a che vedere più direttamente con l'etica, gli interrogativi più evidenti relativi alla loro giustificazione sono:

- a) la corretta finalità della procedura;
- b) la possibilità di perseguire la stessa finalità senza utilizzazione di animali; questo aspetto è considerato nel paragrafo relativo alle tecniche alternative;
- c) sforzi rivolti a evitare di ricominciare o ripetere lavori già effettuati.

Per quanto concerne quest'ultimo aspetto, i ricercatori hanno buone ragioni per evitare duplicazioni non necessarie di studi su animali. Ad esempio, brevetti vengono concessi solo per nuove scoperte ed i giornali scientifici sono evidentemente interessati a pubblicare solo dati originali. Inoltre, quando si presentano domande per sovvenzioni di ricerca, esse vengono positivamente valutate dagli esperti solo se viene riconosciuto alle proposte interesse potenziale per l'acquisizione di nuove conoscenze e la media delle ricerche accolte non supera il 20% circa. Sono pertanto accettati solo i progetti scientifici ritenuti migliori. È pertanto evidente che l'intero sistema della ricerca scientifica lavora per ottenere nuovi risultati e non duplicazioni senza senso. La replicazione di esperimenti, invece, permette agli studiosi di confermare risultati di altri lavori scientifici, sia per dimostrare la validità o la legittimazione dei risultati da essi portati che per consolidare conoscenze acquisite con i primi risultati.

**TABELLA 1. - Esempi di successi di rilievo in campo biomedico  
dipendenti da sperimentazione animale**

*(da Quimby, 1995 modificata e integrata)*

<b>Primo '900</b>	
Trattamento della pellagra (carenza di vit. PP)	Scimmie, cani
Trattamento del rachitismo (carenza di vit. D)	Cani
Identificazione dei componenti del sangue e del plasma	Cani, roditori, scimmie, conigli
Tecniche chirurgiche cardiovascolari	Cani
Vaccino antidifterico	Cavie
Chemioterapici antiluetici	Conigli
Chiarimento del ciclo di vita del parassita malarico	Piccione
Ricerche sulla tubercolosi	Bestiame, pecore, cavie
Chiarimento di meccanismi dell'immunità	Cavie, conigli
Caratterizzazione di funzioni del sistema nervoso centrale	Cavalli, cani
Anestetici locali	Molte specie
Trattamento del beri-beri (carenza di vit. B1)	Polli
Sviluppo di tecniche di cateterizzazione cardiaca	Cani, conigli
<b>Anni '20</b>	
Nutrizione per via endovenosa	Cani, conigli, roditori
Ventilazione a torace aperto (necessaria per chirurgia toracica)	Cani
Scoperta della tiroxina (ormone tiroideo)	Cani, altre specie
Scoperta dell'insulina e cura del diabete	Cani
Ricerche sul tifo	Roditori, maiali, scimmie
<b>Anni '30</b>	
Trasfusioni, gruppi sanguigni, tipizzazione dei gruppi	Molte specie
Anestesia moderna e bloccanti neuromuscolari	Roditori, conigli, cani, scimmie
Ossigenatore a pompa (macchine cuore-polmoni)	Gatti, cani
Elettroencefalogramma	Molte specie
Vaccino antitetanico (prevenzione del tetano)	Cavalli, altri
Sulfamidici	Topi, conigli
Anticoagulanti (per la trombosi e l'embolismo)	Gatti
Penicillina	Molte specie
Scoperta della vit. K	Ratti, topi, cani, polli
<b>Anni '40</b>	
Trattamento dell'artrite reumatoide con antinfiammatori	Conigli, scimmie
Vaccino contro la pertosse	Cavie, conigli
Streptomina	Polli, cavie
Clortetraciclina, Cloramfenicolo	Molte specie

segue: **TABELLA 1. - Esempi di successi di rilievo in campo biomedico dipendenti da sperimentazione animale**

(da Quimby, 1995 modificata e integrata)

<b>Anni '40</b>	
Nuovi farmaci antimalarici	Molte specie
Vaccino antidifterico (prevenzione della difterite)	Cavalli
Stimolazioni elettriche di arti paralizzati	Gatti
Vaccino per la febbre gialla	Topi, scimmie
Effetti antireumatici di ormoni corticosurrenali	Vacca, altre specie
Antistaminici	Varie specie
<b>Anni '50</b>	
Conservazione del sangue	Molte specie
Misure dell'ossigeno, della anidride carbonica, del pH (acidità o alcalinità) nel sangue	Molte specie
Segnapassi ( <i>pacemaker</i> ) cardiaci	Cani
Chirurgia a cuore aperto	Cani
Trattamento dell'ipertensione con diuretici orali (tiazidi)	Cani, altre specie
Tranquillanti nell'ansietà	Ratti, conigli, primati
Vaccino antipoliomielitico (prevenzione polio)	Roditori, conigli, primati
Scoperta del DNA	Ratti, topi
Chemioterapia del cancro	Roditori, conigli, scimmie, cani
<b>Anni '60</b>	
Angiografia coronarica selettiva (visualizzazione dei vasi cardiaci), ventricolografia (visualizzazione dei ventricoli cardiaci)	Cani
Tecniche per l'ipotermia (abbassamento della temperatura corporea)	Cani
Defibrillazione cardiaca	Cani
Interventi cardiocirurgici	Cani
Moderna risuscitazione cardiopolmonare	Cani
Vaccino per la rosolia (prevenzione della rosolia)	Scimmie
Litio per curare la sindrome maniaco depressiva	Gatti, cavie
Farmaci antipsicotici ed antidepressivi per trattare varie malattie mentali	Ratti, topi
Scoperta di virus inducenti tumori (oncogeni)	Polli
Trattamenti ormonici di neoplasie	Ratti, conigli
Ruolo del codice genetico nella sintesi proteica	Ratti
Trapianto della cornea	Conigli, scimmie
Terapie con glucocorticoidi	Conigli, scimmie
Trapianto di fegato e di rene	Cani
Prevenzione della malattia emolitica del neonato	Conigli, altri
<b>Anni '70</b>	
Chirurgia vascolare	Cani
Principi di terapia intensiva	Cani

segue: **TABELLA 1. - Esempi di successi di rilievo in campo biomedico dipendenti da sperimentazione animale**

(da Quimby, 1995 modificata e integrata)

<b>Anni '70</b>	
Misure del flusso cardiaco	Cani
Tecniche di preservazione miocardica	Cani
Trapianto di cuore	Cani
Trapianto di midollo osseo (per cura di leucemie e dell'anemia emolitica a cellule falciformi)	Molte specie
Vaccino antimorbillo (prevenzione del morbillo)	Molte specie
Tomografia computerizzata	Maiale
Trattamento della lebbra con nuovi farmaci	Scimmie, armadillo
Terapie per malattie del comportamento ingestivo (ad es. anoressia nervosa, bulimia)	Ratti, scimmie
Farmaci anti-H <sub>2</sub> (cimetidina) per la cura della ulcera peptica	Ratti, conigli, altri
Farmaci beta-bloccanti	Cavie, gatti, cani
Procedure di rivascularizzazione cerebrale (nuove circuitazioni del sangue al tessuto cerebrale)	Scimmie
Trattamento della scoliosi con stimolazione elettrica	Pecore
Antidolorifici incapaci di dare abuso	Ratti, scimmie
Sostituzione totale dell'anca	Pecora
Scoperta dell'agente infettivo della malattia di Creutzfeld-Jacob	Primati
Scoperta dei sistemi naturali a oppioidi endogeni nel controllo del dolore	Molte specie
<b>Anni '80</b>	
Ciclosporina ed altri immunosoppressori	Scimmie
Trapianti e pluritrapianti di organi	Cani, pecore, maiali, vacche
Cuore artificiale	Scimmie, vacche
Riparazione chirurgica di difetti cardiaci congeniti	Roditori, cani, scimmie, pecore
Scoperta e ricerche sull'agente responsabile dell'AIDS	Primati
Nuove vedute circa processi di informazione visiva del cervello	Gatti, scimmie
Tecniche di fertilizzazione <i>in vitro</i>	Toipi, primati
Stimolazione elettrica intraneuronale di muscoli paralizzati	Conigli
Ricerche sulla comunicazione esitanti in tecniche per l'insegnamento del linguaggio a bambini con ritardo mentale	Primati
Terapie di sostituzione genica (ad es. per cura malattia fibrocistica)	Toipi, ratti
Vaccino antiepatite B (prevenzione epatite B)	Primati
Vaccino antiepatite A (prevenzione epatite A)	Scimmiette delle famiglia delle <i>Callithricidae</i>
Approfondimento o chiarimenti circa i processi implicati nell'aterosclerosi e farmaci relativi	Conigli, scimmie, piccioni
Sviluppo della terapia antivirale con amantadina	Molte specie
Anticorpi monoclonali in diagnostica e terapia	Toipi, conigli

**TABELLA 2. - Premi Nobel assegnati per scoperte conseguite con la sperimentazione animale**

(fonte *Encyclopaedia Britannica, Inc.*)

Anno	Scienziati	Animali usati	Contributo scientifico
1901	von Behring	cavie	Sviluppo del siero antidifterico
1902	Ross	piccioni	Riconoscimento del ciclo vitale della malaria
1904	Pavlov	cani	Risposte degli animali a stimoli di varia natura
1905	Koch	mucche, pecore	Studio della patogenesi della tubercolosi
1906	Golgi, Cajal	cani, cavalli	Caratterizzazione del sistema nervoso centrale
1907	Laveran	uccelli	Ruolo di protozoi nella patogenesi di malattie
1908	Metchnikov, Ehrlich	uccelli, pesci, cavie	Reazioni immunitarie e funzioni dei fagociti
1910	Kossel	uccelli	Conoscenze della biochimica di base delle proteine
1912	Carrel	cani	Progressi chirurgici nelle suture e negli innesti di vasi sanguigni
1913	Richet	cani, conigli	Meccanismi dell'anafilassi
1919	Bordet	cavie, cavalli, conigli	Meccanismi dell'immunità
1920	Krogh	rane	Scoperta di meccanismi che regolano il sistema capillare
1922	Hill	rane	Consumo di ossigeno e metabolismo dell'acido lattico nel muscolo
1923	Banting, Macleod	cani, conigli, pesci	Scoperta dell'insulina e studio del diabete
1924	Einthoven	cani	Elettrocardiografia
1928	Nicolle	scimmie, maiali, ratti, topi	Patogenesi del tifo
1929	Eijkman, Hopkins	polli	Scoperta di fattori antineuritici e regolatori dello sviluppo
1932	Sherrington, Adrian	cani, gatti	Caratteristiche funzionali dei neuroni
1934	Whipple, Murphy, Minot	cani	Terapia epatica per l'anemia perniciosa
1935	Spermann	anfibi	Embriogenesi
1936	Dale, Loewi	cani, rane, uccelli, rettili	Trasmissione chimica degli impulsi nervosi
1938	Heymans C.	cani	Ruolo dei recettori aortici e carotidei nella regolazione del respiro
1939	Domagk	topi, conigli	Effetti antibatterici del sulfamidico prontosil
1943	Dam, Doisy	ratti, cani, pulcini, topi	Scoperta delle funzioni della vitamina K
1944	Erlanger, Gasser	gatti	Funzioni specifiche delle cellule nervose
1945	Flemming, Chain, Florey	topi	Effetti curativi della penicillina nelle infezioni batteriche
1947	C. Cori, G. Cori, Houssay	rane, rospi, cani	Conversione catalitica del glicogeno: ruolo della fosforilasi e dell'ipofisi
1949	Hess, Mozin	gatti	Organizzazione funzionale del cervello con coordinatore di funzioni organiche
1950	Kendall, Heinch, Reichstein	mucche	Ruolo antiartritico degli ormoni corticosteroidali

segue: **TABELLA 2. - Premi Nobel assegnati per scoperte conseguite con la sperimentazione animale**

(fonte *Encyclopaedia Britannica, Inc.*)

Anno	Scienziati	Animali usati	Contributo scientifico
1951	Theiler	scimmie, topi	Scoperta del vaccino per la febbre gialla
1952	Waksman	cavie	Scoperta della streptomicina
1953	Krebs, Lipmann	piccioni	Caratterizzazione del ciclo dell'acido citrico
1954	Enders, Weller, Robbins	scimmie, topi	Culture di poliovirus che hanno portato alla produzione del vaccino
1955	Theorell	cavalli	Natura e meccanismo d'azione degli enzimi ossidativi
1957	Bovet	cani, conigli	Produzione di antistaminici e curari sintetici
1960	Burnet, Medawar	conigli	Comprensione della tolleranza immune acquisita
1961	von Bekesy	cavie	Meccanismi fisici della stimolazione della coclea
1963	Eccles, Hodgkin Huxley	gatti, rane, seppie, granchi	Coinvolgimento di ioni nell'eccitazione ed inibizione delle strutture sinaptiche
1964	Block, Lynen	ratti	Regolazione del metabolismo del colesterolo e degli acidi grassi
1966	Rous, Huggins	ratti, conigli, galline	Tumori indotti da virus e trattamento ormonale del cancro
1967	Hartline, Granit, Wald	polli, conigli, pesci, granchi	Processi fisiologici e chimici primari della visione
1968	Holley, Khorana, Nirenberg	ratti	Interpretazione del codice genetico ed il suo ruolo nella sintesi proteica
1970	Katz, von Euler, Axelrod	gatti, ratti	Meccanismi di deposito e rilascio dei neurotrasmettitori
1971	Sutherland	mammiferi	Meccanismi d'azione cellulari degli ormoni
1972	Edelman, Porter	cavie	Struttura chimica degli anticorpi
1973	von Frish, Lorenz, Tinbergen	api, uccelli	Organizzazione del comportamento individuale e sociale degli animali
1974	de Duve, Palade, Claude	polli, cavie	Organizzazione strutturale e funzionale delle cellule
1975	Baltimore, Dulbecco, Temin	scimmie, cavalli, polli, topi	Interazione tra virus e materiale genetico
1976	Blumberg, Gajdusek	scimpanzé	Virus lenti, e nuovi meccanismi di diffusione di malattie nervose
1977	Guillemin, Schally Yalow	pecore, maiali	Ormoni ipotalamici
1979	Cormack, Hounsfield	maiali	Sviluppo della tomografia computerizzata (CAT scan)
1980	Bancerratt, Dausset, Snell	topi, cavie	Identificazione degli antigeni di istocompatibilità e ruolo nella immunità
1981	Sperry, Hubel, Wiesel	gatti, scimmie	Elaborazione dell'informazione visiva da parte del cervello
1982	Bergstrom, Samuelsson, Vane	montoni, conigli, cavie	Scoperta delle prostaglandine
1984	Milstein, Kohler, Jerne	topi	Tecniche di sintesi degli anticorpi monoclonali



segue: **TABELLA 2. - Premi Nobel assegnati per scoperte conseguite con la sperimentazione animale**

(fonte *Encyclopaedia Britannica, Inc.*)

Anno	Scienziati	Animali usati	Contributo scientifico
1986	Levi-Montalcini, Cohen	topi, pulcini, serpenti	Fattore di crescita dei nervi e fattore di crescita epidermica
1987	Tonegawa	embrioni di topi	Principi di base della sintesi degli anticorpi
1989	Varmus, Bishop	polli	Origine cellulare degli oncogeni retrovirali
1990	Murray, Thomas	cani	Tecniche di trapianto d'organo
1991	Neher, Sakmann	rane	Trasmissione chimica tra cellule nervose
1992	Fischer, Krebs	conigli	Meccanismi biochimici di regolazione dell'attività delle proteine cellulari
1994	Gilman A.G., Rodsell	mammiferi	Proteine G
1995	Lewis, Wieschaus, Nüsslein-Volhard	pesci, insetti, mammiferi	Famiglie di geni che regolano l'architettura corporea

**TABELLA 3. - Alcune malattie comuni ad animali ed all'uomo**

(da Quimby, 1995)

Affezioni cardiovascolari	Influenza
Anemie	Lebbra
Artrite reumatoide	Lesioni nervose
Asma	Lupus eritematoso
Aterosclerosi	Malattia di Lyme
Atrofia retinica	Malaria
Botulismo	Malattie cutanee
Bronchiti	Morbillo
Cancri	Narcolessia
Cataratta	Osteoartrosi
Colera	Periodontiti ed altre affezioni del periodonzio
Deficienze vitaminiche	Poliomelite
Diabete	Rabbia
Difetti cardiaci congeniti	Retinite pigmentosa
Difterite	Rosolia
Distrofia muscolare	Schistosomiasi
Elmintiasi intestinali	Sindrome di Sjögren
Enfisema	Spina bifida
Emofilia	Tetano
Epatiti	Tifo
Epilessia	Tiroidite
Febbre gialla	Toxoplasmosi
Glaucoma	Tripanosomiasi
Infezioni da herpes virus	Tubercolosi
Infertilità	Ulcere

## II. SPERIMENTAZIONE ANIMALE E PROSPETTIVE ANIMALISTE

### 1. Introduzione

Benché tematizzato solo in anni recenti, l'interesse filosofico per gli animali è di fatto molto antico. La rilevanza teorica dell'animalità dipende, come è stato osservato, dalla «strettissima connessione tra la questione animalista e la questione antropologica», poiché «l'idea che ci facciamo dell'animalità non è indipendente dall'idea che ci facciamo dell'umanità».

### 2. Le prospettive sugli animali

Agli albori del pensiero filosofico gli animali godevano di uno *status* forse più elevato di quello odierno: cinici e storici, per esempio, «avvicinavano la condizione del saggio a quella dell'animale e del bambino, in quanto tutti e tre partecipano della felicità» (Perniola, 1992). Diversamente, la riflessione contemporanea ha fondato prevalentemente la dignità dei non-umani sulla condizione degli umani più deboli.

Il dibattito più recente sugli animali è stato aperto nel 1975 dal filosofo utilitarista Peter Singer, che ha dato vita, con il saggio *Animal Liberation* del 1975, al Movimento per la liberazione animale (si veda anche Castignone, 1988), rafforzato, nella riflessione teorica di Tom Regan (1983), in Movimento per i diritti degli animali.

L'interesse attuale per gli animali assume sfaccettature diverse e non sovrapponibili. Si deve innanzitutto rilevare come accanto all'interesse ambientalista per gli animali, che ne sottolinea il valore per la varietà e l'equilibrio ecosistemici, si colloca — anche in contrapposizione — l'interesse propriamente animalista, fondato su valori di tipo umanitario o almeno antropomorfo, che si preoccupa solo delle sorti individuali degli esseri viventi. L'animalismo non rappresenta tuttavia un fronte compatto: utilitarismo e teoria dei diritti, che ne sono le versioni forti, tendono ad escludere ogni sfruttamento delle vite animali (*rightism*). Accanto a tali teorie esistono però concezioni più debolmente animaliste, che ritengono lecito l'impiego degli animali, purché ciò avvenga nel rispetto del loro benessere (*welfarism*).

## 2.1 Animalismo e ambientalismo: individui e totalità

Animalisti e ambientalisti nutrono un interesse diverso per gli animali: le due visioni, lungi dall'essere assimilabili, danno sovente luogo a esiti opposti.

L'attenzione che l'ambientalismo rivolge agli animali consiste nel contributo di questi alla varietà e all'equilibrio ecosistemico: gli animali non rilevano come individui, bensì in quanto membri di una particolare specie. Ciò che caratterizza invece le filosofie animaliste è l'interesse per i singoli esseri senzienti. Ambientalismo e animalismo sono radicati in sistemi di valori non commensurabili, avendo, quali referenti, il primo la varietà e l'equilibrio biologici, il secondo la sofferenza individuale (Norton, 1986); e assumendo, il primo una visione olistica dell'etica, il secondo una visione individualistica.

Da questi due diversi sguardi sul mondo animale derivano alcune conseguenze. L'ambientalismo si occupa essenzialmente di specie selvagge e non di animali domestici, la cui rilevanza ai fini della diversità biologica è pressoché nulla (1); gli animalisti si occupano, invece, degli animali più direttamente a contatto con l'uomo (utilizzati per l'alimentazione, l'abbigliamento, la sperimentazione).

I filosofi dell'ambiente si interessano di specie minacciate di estinzione: ciò li contrappone doppiamente agli animalisti, sia perché il tipo di animali preso in considerazione è differente (selvatici e non domestici), ma soprattutto perché per gli ambientalisti il valore degli individui è inversamente proporzionale all'entità numerica della popolazione. Come ha osservato Sober (cit. in Norton, 1986, p. 175), un animalista non è come tale interessato all'estinzione di una specie, perché la specie per definizione non soffre; posto di fronte al quesito: chi salvare tra «n» capodogli e «m» balene blu? Egli cercherà di salvare il maggior numero di individui che soffrono, a prescindere dalla rarità delle specie. La risposta di un ecologista o ambientalista avrà valori di riferimento differenti, poiché un mondo con «capodogli - e - balene blu» è preferibile ad un mondo in cui sopravvivono «n+m» capodogli e nessuna balena blu.

Tali diversità si riflettono sui comportamenti e i valori asseribili per l'una e l'altra posizione. Mentre l'ambientalismo tende a valutare positivamente gli atteggiamenti che maggiormente assecondano e riproducono ciò che avviene spontaneamente in natura — e quindi a ritenere leciti l'uso della carne e la caccia —, l'animalismo è piuttosto artificialista, poiché vegetarianesimo (l'astensione dalla carne) veganesimo (l'astensione anche dai prodotti di origine animale) e la tendenza a rifiutare (per esempio nell'abbigliamento) ogni materiale di provenienza animale non sono comportamenti naturali dal punto di vista delle filosofie ambientali.

Le divergenze tra pensiero ambientalista e animalista sono particolarmente evidenti in tema di sperimentazione animale. Mentre gli animalisti rifiutano la sperimentazione, dal punto di un ambientalista il tema è moralmente indifferente, ov

---

(1) In realtà si sta ponendo ormai anche il problema del pericolo di estinzione di specie domestiche che risultino inidonee alle esigenze produttive industriali, come risulta da un censimento realizzato da Loftus e Sche (1993)

non riguarda specie minacciate di estinzione; la sperimentazione è peraltro moralmente rilevante e giustificata, ove i *test* sugli animali riguardino la tossicità di sostanze potenzialmente dannose per gli esseri umani o per l'ambiente.

## 2.2 Animalismi: caratteri e strategie argomentative

### *I caratteri*

Come si è detto, le prospettive animaliste presentano tratti diversi e posizioni più o meno radicali. Tuttavia, malgrado le differenze, che verranno illustrate nei prossimi paragrafi, l'animalismo (forte) si presenta come una corrente di pensiero caratterizzata da peculiari motivi di fondo, comuni ai diversi orientamenti.

I due più importanti elementi condivisi e centrali nella dimostrazione della rilevanza morale degli animali sono l'idea di specismo e l'argomento dei «casi marginali».

«Specismo» è l'etichetta coniata dal filosofo Richard Ryder (1975) per indicare l'attitudine, analoga a razzismo e sessismo, ad una iniqua discriminazione sulla base dell'appartenenza alla specie. Se fino ad anni recenti, infatti, di discriminazione si parlava soltanto nei rapporti tra gruppi umani — uomini/donne, bianchi/negri — con lo specismo si pone per la prima volta un problema di giustizia interspecifica, la questione della correttezza morale del nostro comportamento nei confronti degli altri esseri viventi. Lo specismo è dunque la razionalmente ingiustificabile prerogativa morale che la specie umana ha attribuito a se stessa.

Lo specismo si collega all'argomento dei «casi marginali», perché attraverso tale argomento acquista evidenza il carattere pregiudiziale dell'etica antropocentrica.

La natura di pregiudizio propria dello specismo è indicata infatti dai cosiddetti casi marginali, espressione (*marginal men*) con cui si allude agli esseri umani che per età o menomazione fisica o psichica non possono essere considerati agenti morali, cioè non possono essere tutelati per il possesso delle facoltà razionali: in tali situazioni è proprio il criterio della sensibilità ciò che determina comunque il riconoscimento di dignità morale (2). La tesi si lega alla distinzione tra «agente morale» e «paziente morale»: il primo è colui che, in quanto individuo razionale, è soggetto di azioni moralmente valutabili; il secondo è chi, pur privo di tale facoltà, possiede però i requisiti per essere ritenuto destinatario di considerazione morale. Se la dignità etica umana, si dice, si fondasse solo sul possesso di qualità del primo tipo — razionalità e autoconsapevolezza — non si spiegherebbe perché anche gli individui privi per età (bambini), menomazioni o patologie (handicappati, comatosi) di

---

(2) Il problema della inclusione morale degli umani non razionali (bambini, minorati psichici), già nell'Ottocento, ben prima di divenire la chiave di volta della filosofia animalista, veniva infatti segnalato come elemento di incongruenza rispetto al trattamento degli animali. E.B. Nicholson, nel 1879, così sosteneva l'argomento dei casi marginali: «*Granted an animal's functions of mind are fewer and its feeling more limited than that of a man. But so are those of a human idiot, (...) and no ethical person proposes to deny such a person's rights to life and, as appropriate, to liberty*» (citato in Nash, 1989).

tali caratteri, ricevano uguale riconoscimento e tutela. Secondo P. Singer e Ms Newwirk non vi sono differenze morali notevoli tra gli animali. In particolare, secondo Ms Newwirk «non vi sono basi razionali che permettano di dire che un essere umano ha (tra tutti gli altri animali) diritti speciali, un ratto è come un maiale che è come un cane che è come un giovane uomo». Siamo tutti dei mammiferi. Non la presenza di particolari requisiti, dunque, ma la mera appartenenza al genere umano rappresenta la soglia di rilevanza morale. I soggetti marginali certamente non posseggono la qualità di agenti morali — mancando in essi una volontà cosciente e libera — ma essi detengono comunque lo *status* di pazienti morali, destinatari di riguardo etico. Se dunque si prescinde dal pregiudizio specista, concludono i filosofi animalisti, molti animali si trovano nella situazione dei soggetti marginali.

Le posizioni animaliste condividono e sono caratterizzate anche da ulteriori elementi:

1) l'esclusione per principio (3) di ogni elemento empatico, affettivo, di amore per gli animali: il rispetto per gli esseri senzienti deve fondarsi sulle sole esigenze razionali — tratto, questo, che distingue l'animalismo dai precedenti movimenti protezionisti e zoofili;

2) l'affermazione di un essenziale rapporto tra conoscenza ed etica, nel senso che ciò che noi sappiamo, per esperienza sia comune sia scientifica, degli animali non è ancora in accordo con il modo in cui disponiamo di essi. Gli esseri umani trattano gli animali come se essi fossero le macchine descritte da Descartes (edizione 1967), che li paragonava a orologi, privi di anima, di pensiero e di sensazioni, esclusivamente sottomessi al determinismo delle leggi naturali e pertanto incapaci di sentire dolore — macchine perfette capaci di dare una illusione realistica dell'agonia — mentre ricerche scientifiche ormai numerose mostrano la presenza, in molte specie, di capacità di apprendimento e possibilità di forme di comunicazione con l'uomo (Regan, 1990, cap. 2). Ciò significa, quanto meno, che, quando diciamo che certi animali (almeno tutti i mammiferi, il cui sistema nervoso centrale è più sviluppato) soffrono, non stiamo facendo un'affermazione antropomorfica o metaforica. Anche se l'animale non ha un'autorappresentazione del dolore come l'essere umano, tale sofferenza non è però nemmeno un mero effetto meccanico. Una macchina non ha sensazioni, un animale sì. L'assimilare l'animale ad una macchina è una conseguenza erronea del dualismo cartesiano e del razionalismo rigoroso che pretende di render conto della vita. Il dolore è una sensazione che per molti aspetti è comune all'uomo ed animali. Le mutate conoscenze sul mondo animale sono però rimaste irrelate rispetto ai comportamenti umani;

3) l'idea darwinista di continuità tra le specie (Rachels, 1990). Una delle ragioni addotte a favore della sperimentazione sugli animali si lega all'evoluzione

---

(3) «Raffigurare coloro che protestano contro la crudeltà verso gli animali come sentimentali, emotivi «amanti degli animali» ha avuto l'effetto di escludere da ogni seria discussione politica e morale l'intera questione del nostro modo di trattare i non umani» (Singer, 1991, pp. 4-5)

che, diversamente dal fissismo, consente più agevolmente di affermare l'esistenza di similarità tra specie diverse. Gli animalisti traggono dall'evoluzione un'ulteriore conseguenza: la linea di continuità fisica è anche una linea di continuità psichica, se non totale, almeno per quanto riguarda le facoltà sensibili;

4) il potere tecnologico come causa peculiare, moderna della sofferenza animale. La crescita tecnologica ha avuto sugli animali ripercussioni che richiedono una riflessione etica: il pensiero animalista si interessa essenzialmente di animali «tecnologici», la cui condizione è interamente dipendente dal processo di modernizzazione e sviluppo economico. Benché, quindi, si sostenga che tutti gli animali sono uguali, l'attenzione è rivolta non tanto agli animali d'affezione, quanto agli esseri la cui vita si svolge all'interno, e in funzione, di allevamenti intensivi e laboratori; animali trattati spesso con riguardo inferiore a quello concesso a una risorsa economica inorganica, ma scarsa.

### *Le strategie argomentative*

Se i caratteri ora evidenziati sono comuni alla riflessione animalista, le due principali prospettive animaliste — utilitarismo e teoria dei diritti — fanno leva su due strategie argomentative distinte per sostenere la dignità degli individui non-umani; la prima tende ad un «innalzamento» degli animali verso gli umani, la seconda propende ad un «abbassamento» del mondo umano verso quello animale.

1) La prima via utilizzata per dimostrare la rilevanza morale degli animali, sostenuta da Regan, passa attraverso la ricerca di dati sperimentali che dimostrino la presenza, almeno in alcune specie, di capacità cognitive simili a quelle umane. Questa condivisione di caratteri «verso l'alto» tra esseri umani e non umani fa concludere Regan a favore di un riconoscimento morale solo per alcuni individui di particolari specie.

2) L'altra modalità, maggiormente inclusiva, di considerazione morale è sostenuta da Singer attraverso il denominatore, comune al mondo senziente, costituito dalla capacità di provare piacere e dolore. Tale criterio livella verso il basso, nel senso che non le facoltà cognitive, bensì quelle percettive, sono ritenute quale soglia di pertinenza dell'interrogativo morale (4).

Delle tre facoltà di cui si occupano le scienze cognitive, *sentience*, *sapience* e *selfhood* (Moravia, 1986), vengono in considerazione le prime due. Non si afferma — se non a proposito dei primati — che gli animali vadano tutelati perché autoco-scienti, ma perché sentono e perché in molti casi hanno conoscenze.

---

(4) Un'ulteriore prospettiva (L. Lombardi Vallauri, 1989, pp.559-573) fa leva sull'idea di sofferenza, o più correttamente sulla capacità di sentire, non solo in senso empirico, ma in senso ontologico. Le facoltà logico-deduttive, si osserva, tradizionalmente considerate prerogativa umana, sono oggi riproducibili dall'Intelligenza Artificiale, mentre manca per ora la possibilità di riprodurre la sensibilità. Se è vero ciò che osserva lo studioso di scienze cognitive D. Dennett: «*You can't make a computer that feels pain*», allora «il rango ontologico del fenomeno mentale dolore si viene scoprendo molto alto, molto più alto delle capacità di calcolo (...), e forse proprio questa scoperta è una delle radici della tendenza verso il riconoscimento della dignità degli animali (...). *Noblesse (ontologique) fait souffrir*» (p. 567).

## 2.2.1 Rightism: *utilitarismo e teoria dei diritti*

Con il termine *rightism* (Howard, 1990) si allude alle teorie che riconoscono direttamente gli animali come titolari di «diritti», o a quelle che, pur parlando soltanto di «interessi», si schierano però contro la liceità di ogni forma di sfruttamento degli animali. Tralasciando qui la distinzione (morale e giuridica) tra interessi e diritti, basti osservare che sia l'animalismo utilitarista di Singer — che afferma l'esistenza di «interessi animali» — sia l'animalismo giusnaturalista di Regan — che afferma l'esistenza di «diritti animali» — sono ugualmente tesi a dimostrare l'obbligatorietà del vegetarianismo e l'illiceità di ogni impiego degli animali (caccia, pellicce), ivi compresa la finalità di sperimentazione.

### 2.2.1.1. L'animalismo utilitarista

L'estensione dei criteri di rilevanza morale dalla razionalità — soglia della moralità kantiana — alla sensibilità è stata operata principalmente dall'utilitarismo di Bentham. Nel 1789 l'Autore scriveva che, per quanto riguarda gli animali, «*The question is not, Can they reason? Nor, Can they talk? But, Can they suffer?*» (Bentham, ed. 1982), affermando così la dignità morale di tutta la comunità dei senzienti. Come è noto, nella concezione di Bentham piacere e dolore sono i referenti sensibili del giudizio pratico, e la moralità di un'azione è valutata in base alle sue conseguenze nel soddisfare la maggiore quantità di bisogni, desideri, preferenze, in un calcolo in cui ogni individuo conta per uno.

Sulla scia di Bentham, Singer (1991) ha riproposto il tema della sofferenza animale, osservando che provare piacere e dolore «è una condizione non solo necessaria, ma anche sufficiente perché si possa dire che un essere ha interessi».

Tutti gli animali, condividendo l'esperienza del dolore, sono uguali: vale a dire, hanno un uguale interesse a non soffrire. E tutti gli interessi sono uguali perché, se si rinuncia allo specismo, tutti gli animali sono uguali. Ciò significa che si deve riconoscere «uguale considerazione» agli interessi di esseri diversi (il che può comportare, comunque, — in ragione della diversità — trattamenti differenti).

Singer, come già Bentham, ritiene tuttavia sensato parlare, a proposito degli animali, non di diritti, ma solo di interessi: l'interesse degli animali a non soffrire produce un correlativo obbligo umano di non farli soffrire. Più problematico appare invece l'interesse alla vita. Infatti, mentre «il dolore è dolore, quali che siano le altre capacità dell'essere», e quindi si debba sempre cercare di minimizzare la sofferenza, chiunque la provi, «l'autocoscienza, la capacità di prevedere, di nutrire speranza e ambizioni per il futuro, di sviluppare significative relazioni con gli altri (...) sono rilevanti ai fini del problema del togliere la vita» (Singer, 1991, p. 36). Tale posizione non può comunque essere accusata di specismo, perché la valutazione comparativa di capacità diverse può risolversi non solo a favore, ma anche contro gli umani, in relazione al possesso delle capacità normalmente presenti nella specie.

Come si è detto, comunque, pur non affermando l'esistenza di un diritto alla vita, Singer nega la liceità di pratiche non direttamente apportatrici di sofferenza. L'Autore fonda l'obbligo di vegetarianismo (come pure il divieto di andare a caccia, indossare pellicce, etc..) sul dovere di non far soffrire: utilizzare gli animali come cibo (quando non ne vada della sopravvivenza), infatti, induce in sé e negli altri atteggiamenti di non rispetto, tali da perpetuare il maltrattamento degli animali — incoraggiando, per esempio, il sistema economico fondato sul loro sfruttamento intensivo (6).

Per quanto riguarda la sperimentazione, Singer la ritiene moralmente non giustificabile, e afferma che operativamente essa possa essere grandemente ridotta (evitando gli esperimenti inutili) nell'immediato, e abolita in prospettiva (7): «La questione etica della giustificabilità della sperimentazione animale non si può risolvere facendo riferimento ai benefici che essa comporta per noi (...). Il principio etico dell'eguale considerazione degli interessi esclude alcuni metodi di acquisizione della conoscenza. Non c'è niente di sacro nel diritto a perseguire la conoscenza. Noi imponiamo già molte restrizioni all'attività scientifica (...). Ora è necessario allargare l'ambito di queste già esistenti restrizioni» (8).

#### 2.2.1.2. L'animalismo dei diritti innati

Accanto alla giustificazione utilitaristica di Singer, la dignità morale animale è stata fondata, dal filosofo Tom Regan (1990; inoltre Regan e Singer, 1989; Rollin, 1992), sulla teoria dei diritti naturali.

Diversamente dall'approccio militante di Singer alla questione animale, l'interesse di Regan (1990) è più filosofico e teorico, nel senso che il «caso animale» rappresenta, secondo l'Autore, l'esempio specifico per stabilire, più in generale, «chi» possa ritenersi soggetto di diritti. Il diritto morale è infatti, a giudizio di Regan, lo strumento realmente idoneo a rendere ragione del valore degli esseri viventi.

Regan afferma una forma attenuata di giusnaturalismo, che riconosce solo in via condizionale l'esistenza di diritti innati, pur traendo da tale ipoteticità conseguenze rilevanti. «Se», osserva l'Autore, si ammette che esistano diritti umani fondamentali e che tali diritti competano anche alle esistenze marginali — gli umani privi per età o menomazioni della qualità di agenti consapevoli e razionali — «allora» anche altri esseri viventi devono essere riconosciuti titolari di diritti.

---

(6) Singer, (1991, pp. 237-238). Regan (1990, pp. 308-310) obietta a tale posizione che se si deve far dipendere il diventare vegetariani dalla possibilità di convertire l'intera società — vale a dire in base a un esito quantitativo (come vuole l'utilitarismo) — viene meno l'obbligo di diventarlo, poiché il tentativo individuale non ha probabilità di riuscita.

(7) Singer (1991, p. 53): «Ma per opporsi a quello che sta accadendo ora non è necessario esigere che tutti gli esperimenti vengano sospesi immediatamente. Tutto ciò che occorre dire è che la sperimentazione che non serve a nessuno scopo diretto e urgente dovrebbe cessare subito, e che nelle restanti aree di ricerca dobbiamo, non appena possibile, cercare di sostituire gli esperimenti che utilizzano animali con metodi alternativi che non lo fanno».

(8) Ibidem, p. 104.



Hanno diritti, secondo Regan, tutti gli esseri dotati di valore inerente; e dotati di valore inerente sono tutti coloro che, potendo vivere una vita migliore o peggio dal proprio punto di vista, hanno interesse a vivere una vita buona, vale a dire coloro che sono soggetti-di-una-vita.

Dire che gli animali hanno diritti non equivale tuttavia a sostenere che «tutti gli animali» abbiano «tutti i diritti». Gli animali hanno «un» fondamentale diritto che è quello di ricevere un trattamento rispettoso (Regan, 1990, p. 373) e di non essere danneggiati. Ciò significa, in forma molto più diretta che in Singer, aver almeno *prima facie*, il diritto di non essere uccisi. Da ciò deriva il dovere del vegetarianismo e illiceità di caccia e sperimentazione animale.

Chi sono i soggetti dei diritti? Non tutti gli animali possono essere validamente considerati titolari di diritti. Per l'ascrizione di diritti, Regan riserva «la parola *uma* (...) per indicare i membri della specie *homo sapiens* con almeno un anno di vita, non affetti da ritardo mentale grave e che non abbiano risentito altrimenti di drastiche cadute del livello di vita mentale»; e impiega «la parola *animali* (...) per indicare i mammiferi non umani mentalmente normali di almeno un anno» (Regan, 1990, p. 120).

La condizione per la titolarità di un diritto è quindi connessa all'adeguato sviluppo dei caratteri della specie cui si appartiene.

Si aprono così i problemi relativi allo *status* di coloro che non godono delle normali facoltà della specie ed ai conflitti tra specie umana e non-umana. Per quanto concerne i feti umani, Regan lascia aperto il problema dei loro diritti, osservando che il criterio dell'essere soggetto-di-una vita deve considerarsi requisito sufficiente, ma non rigorosamente necessario per il possesso di diritti: «Pertanto, anche ammesso che feti umani e infanti non soddisfino questo criterio, non ne segue che debbano essere privi di diritti morali» (9).

Sul tema della sperimentazione Regan ha una posizione molto netta, che deriva dallo schema dei diritti individuali. «La teoria dei diritti si oppone (...) alle pratiche che violano i diritti fondamentali degli individui in nome del «pubblico interesse» o che trasferiscono «i rischi su individui che non scelgano volontariamente di accollarseli» (Regan, 1990, pp. 502, 504).

Anche qui, Regan è cauto nel disconoscere rispetto a chi non possieda pienamente i requisiti dell'essere soggetto-di-una-vita. «Poiché siamo incerti», così osserva l'Autore, «circa i confini della consapevolezza, non è irragionevole invocare una linea d'azione che si ispiri a un criterio di cautela morale» (Regan, 1990, p. 49). Vale a dire: ragioni di prudenza morale impongono di estendere il divieto di sperimentazione anche ad animali delle cui facoltà percettivo-cognitive non abbiamo sufficiente conoscenza.

---

(9) Cfr. Regan (1990, p. 429): «La teoria dei diritti non implica che si possa fare dei feti umani e degli in tutto ciò che ci piace» (p. 430). Qualora il conflitto si dia invece tra umani e non-umani (che rientrino però nella definizione data), non vi è dubbio, secondo Regan, che si debba sempre preferire la vita umana. Anche se si sceglie tra una sola vita umana e quella di molti animali, il principio del rispetto esige di salvare la vita umana. Il che, precisa Regan, non dipende da una valutazione specieista; bensì dalla «valutazione equa del danno che minaccia ciascun individuo e di una valutazione equa di tale danno: un approccio che è a un tempo coerente con il riconoscimento dell'uguale valore inerente e dell'uguale diritto *prima facie* di non essere danneggiati di tutti gli individui interessati ed esigito da tale riconoscimento» (ibidem, pp. 436-437). Ma, si noti, il preferire non equivale a mentalizzare una vita a un'altra (come accade nella sperimentazione).

### 2.2.1.3. Alcuni rilievi critici

Le conoscenze animaliste — dell'animalismo qui definito «forte» — si prestano ad alcune critiche, che vengono qui brevemente riassunte.

#### 1) *Paternalismo antropomorfo*

Una prima critica mossa all'animalismo è quella di rappresentare una forma di estensionismo etico (o antropomorfismo morale), il riconoscimento di dignità morale al mondo non-umano attraverso l'attribuzione a questo di caratteri presenti nell'uomo. Tali posizioni, si dice, solo apparentemente abbandonano l'antropocentrismo e si limitano a estendere (invece che porre radicalmente in questione) a esseri non-umani un'etica antropocentrica convenzionale (10). Utilitarismo e teoria dei diritti vengono così criticati nella pretesa di «liberare» il mondo non-umano, applicando a esso categorie tipicamente umane — le nozioni di interesse e di diritto soggettivo — attraverso l'analogia animali/casi marginali. La finzione di considerare dotati di valore gli animali in quanto «handicappati umani» e la natura in quanto «vegetale umano» comporta, a giudizio di Rodman, un significativo non rispetto per ciò che le forme di vita non umana in se stesse sono. Gli individui appartenenti ad altre specie e gli oggetti naturali non devono essere oggetto del paternalismo umano, ma devono ricevere rispetto, in quanto posseggono una propria esistenza, carattere e potenzialità proprie, una propria forma di eccellenza, integrità, grandezza (Rodman in Scherer e Attig, 1983, pp. 104-105).

#### 2) *Ambiguità dell'argomento dei casi marginali*

Utilitarismo e teoria dei diritti si fondano su una visione morale che connota «i non-umani», gli individui appartenenti ad altre specie, come «umani inferiori». Ma in tale estensione l'argomento dei «casi marginali» mostra la sua ambiguità, perché in esso si mescolano due contraddittori messaggi. Infatti, in virtù della loro sensibilità, da un lato i non-umani sono elevati a livello umano, dall'altro essi sono degradati a esseri umani inferiori, marginali, incompetenti legali che necessitano di un rappresentante (Rodman, 1977). L'ambiguità dell'argomento consiste nel fatto che esso non consente di scegliere univocamente tra due ugualmente possibili, ma opposti esiti: l'inclusione dei non-umani, insieme agli umani marginali, nell'ambito della sfera morale. L'argomento cardine delle tesi animaliste non è univoco e ciò diviene evidente quando si deve dirimere un conflitto tra umani e non-umani. Infatti, non appena si tratti di stabilire quale posizione privilegiare tra pari aventi interessi o

---

(10) J. Rodman [*Four Forms of Ecological Consciousness Reconsidered*, in D. Scherer, T. Attig (1983)], osserva che «*all the variants of this position are open to the criticism that they merely «extend» (...) conventional anthropocentric ethics*» (pp. 86-87). Cfr. anche E. Sober, *Philosophical Problems for Environmentalism*, in B.G. Norton (1986, pp. 173-194).

diritti, il principio di estensione morale si capovolge in principio di esclusione, che deve reintrodurre i criteri di distinzione (la normalità e la maturità mentali) in precedenza respinti.

### 3) *Autonomizzazione della sofferenza.*

Per quanto Bentham (1982) e successivamente Singer (1991) individuino nell'idea di sofferenza un referente empirico per la fondazione della morale, l'idea utilitarista della sofferenza rimane un concetto filosofico, che condivide poco del correlativo concetto scientifico. La capacità di percepire il dolore è una facoltà selezionata dall'evoluzione in funzione della sopravvivenza, e come tale ha un valore positivo, di cui l'utilitarismo non rende ragione: l'animalismo assolutizza la negatività della sofferenza, impedendosi così di valutarne gli aspetti vitali, di opportunità selettiva e adattiva che essa offre.

### 4) *Paradosso liberazionista.*

Dal concetto astratto e slegato da basi naturalistiche di sofferenza discende ciò che è stato definito «paradosso animalista»: una sorta di «soluzione finale» animalista. Il paradosso cui l'animalista può giungere è di affermare che, qualora gli individui di una specie (senziente) siano esposti a sofferenze, essi devono essere sterminati in modo indolore, pur estinguendosi così la specie, perché, se l'unico modo per eliminare la sofferenza consiste nel sopprimere la vita, allora è bene somministrare una morte indolore a chi soffre (11). Si deve inoltre sottolineare che l'esistenza di molte specie animali dipende dagli usi umani, e che l'adozione collettiva di taluni atteggiamenti (vegetarianismo e veganesimo) comporterebbe l'estinzione di tali specie (12).

### 5) *Svalutazione dell'empatia.*

Benché l'esclusione di elementi partecipativo-emotivi nelle argomentazioni dei filosofi animalisti sia giustificata dalla volontà di conferire «scientificità» alle mede-

---

(11) Osserva J.B. Callicott (1988), *On the Intrinsic Value of Nonhuman Species*, pp. 152-153: «*The animal liberationists' program of reducing individual animal suffering might achieve a 'final solution' by the deliberate, painless extinction of all sentient nonhuman animal species*».

(12) Inoltre, sempre dal punto di vista di un animalismo estremo, è giusto intervenire nella catena alimentare naturale, impedendo che le specie carnivore uccidano altri animali per sfamarsi. P. Singer (1990) si pone il problema e lo risolve negativamente: «Si deve tuttavia riconoscere che l'esistenza di animali carnivori pone un problema all'etica della liberazione animale — la questione cioè se noi dovremmo intervenire. Ammesso che gli esseri umani potessero eliminare le specie carnivore dalla terra, e che la quantità totale di sofferenza degli animali nel mondo venisse in questo modo ridotta, dovremmo farlo? Una risposta semplice e concisa è che, una volta abbandonata la nostra pretesa di «dominio» sulle altre specie, dovremmo smettere di interferire nella loro vita. Dovremmo, per quanto ci è possibile, lasciarle in pace. Dopo aver rinunciato al ruolo del tiranno, non dobbiamo tentare di far la parte di Dio» (p. 234). Diversamente conclude invece S. Sapontzis, secondo il quale «*where we can prevent predation without occasioning as much or more suffering than we would prevent, we are obligated to do so by the principle that we are obligated to alleviate avoidable animal suffering*», citato in J.B. Callicott (1988).

sime, tale posizione si presta a due critiche: 1) la parziale contraddittorietà con l'affermata importanza del darwinismo come continuità anche psichica tra le specie (che qui è implicitamente negata); 2) la recente valorizzazione di atteggiamenti scientifici che danno rilievo non alla separazione tra soggetto e oggetto della ricerca, bensì alla percezione empatica dell'oggetto — come emerge, per esempio, dai lavori di studiosi di primati non umani (e ancora prima da Lorenz), che cercano l'integrazione nelle comunità di scimmie e non una distaccata osservazione (13).

#### 6) *Incongruenze nell'ambito dei diritti*

Il regno animale non è costituito soltanto da cani o gatti, topi e scimmie, ma comprende ad es. anche lumache e pidocchi, vespe, scorpioni e zanzare. Fino a che punto si vuole estendere il concetto di diritti e rinunciare a schiacciare una zanzara che succhia il sangue o uno scarafaggio che è entrato nell'orecchio di un bambino? O impedire che il nostro gatto uccida un topo? Una formica ha gli stessi diritti di un gorilla?

Il dibattito si pone su un piano diverso da quello sui diritti delle donne e dei neri, o sui diritti civili, ove è questione di soggetti oppressi dalla storia che chiedono giustizia o uguaglianza. Si tratta di un dibattito di come noi, come uomini, dovremmo comportarci. È qui che la discontinuità biologica fra umani ed altri diventa importante. Il nostro interesse per come trattiamo le altre specie deriva dalla nostra stessa umanità in quanto creature biologicamente e socialmente costruite. Non immaginiamo certo che i gatti si mettano a discutere sui diritti dei topi. Così la questione non è sui diritti degli animali, quanto piuttosto sui doveri che abbiano verso di essi proprio perché uomini.

La linea di confine che attribuisce il valore di soggetto morale e di portatore di diritti non sarebbe quindi quella dell'appartenenza alla specie umana, ma quella della capacità di sentire.

#### 2.2.2. *Welfarism: il benessere animale.*

Con il termine *welfarism* si denota l'atteggiamento che ritiene giustificabile l'impiego di animali, almeno per pratiche non diversamente attuabili, purché ciò avvenga nel rispetto del benessere, della buona vita degli animali medesimi.

In relazione all'idea di *welfare*, si deve distinguere la disciplina descrittiva e l'atteggiamento normativo. *L'animal care* o *animal welfare* è un settore interdisciplinare, ormai ricco di contributi bibliografici (si veda Broom e Johnson, 1994), che si avvale di studi di anatomia, fisiologia, neurologia, psicologia ed etologia animale, al fine di definire la portata e l'applicazione dei concetti di *welfare* e *stress*

---

(13) Cfr. E. Fox Keller (1987, p. 195) «(Si può) tranquillamente rischiare la soppressione dei confini tra soggetto e oggetto senza pregiudizio per la scienza proprio perché (...) la scienza non si fonda affatto sulla premessa di quella separazione. Anzi, il senso di intimità (...) con gli oggetti studiati (...) è il portato delle (...) facoltà tipiche dello scienziato».

[l.c. pp. 6-7: «*Stress (...) conveys the idea of an excessive physical or mental burden on an animal. (...) Welfare must be considered a characteristic of the individual, not as something given by one individual to another*»].

L'importanza di conoscere il benessere animale — categoria in cui gli studiosi della materia comprendono anche il benessere umano — appare determinante per la configurazione dei corretti atteggiamenti normativi. Osservano Broom e Johnson (l.c. 1994 pp. 4-5) che l'enfaticizzazione della questione dei diritti degli animali ha oscurato la considerazione per il loro benessere, la comprensione del significato del dolore, l'indagine sulla distribuzione della *sentience* nel mondo animale; mentre sono proprio questi elementi — più che argomenti filosofici mai del tutto conclusivi — che consentono l'elaborazione di linee di comportamento anche scientificamente fondate.

Si compie in tal modo il passaggio dal terreno dell'indagine naturalistica a quello delle prescrizioni morali e giuridiche. Il *welfarism* si connota così come la posizione che riconosce tutela agli animali sulla base di quanto si può conoscere delle loro attitudini psico-fisiche.

Ciò non significa comunque che la riflessione filosofica non intervenga a integrare la comprensione scientifica. Così, per esempio, per quanto riguarda l'estensione della protezione del *welfare* animale, un principio di cautela morale suggerisce di ampliare la tutela laddove vi siano segni, se pure non del tutto univoci, dell'esistenza di *sentience* (e a maggior ragione di *sapience*); per quanto concerne invece l'ammissibilità delle pratiche che utilizzano animali, è possibile creare una gerarchia assiologica degli usi in base alla loro maggiore o minore serietà, necessarietà, sostituibilità (14).

Certamente la concezione welfarista rappresenta un «animalismo debole» rispetto agli intenti liberazionisti dell'«animalismo forte». Tuttavia i pregi in essa insiti sembrano farne la strada privilegiata per modificare il trattamento sociale degli animali. E questo per diverse ragioni. In primo luogo anche le tesi sui diritti non possono prescindere da una più approfondita conoscenza del mondo animale: esigenza di conoscenza che, pur asserita in linea di principio, è di fatto accantonata da considerazioni filosofiche. Inoltre, la via del welfarismo costituisce una via riformista maggiormente percorribile rispetto a realtà complesse non rapidamente smantellabili (gli assetti del mercato, la struttura della ricerca). Infine, l'*animal welfare*, combinando elementi scientifici e posizioni normative, realizza un concreto terreno di incontro tra linguaggio scientifico e filosofico.

### 2.2.3 Alcune riflessioni

La posizione welfarista ha indubbi pregi, in particolare per quanto riguarda l'approccio scientifico alla sofferenza. Pur senza fare appello ad un riconoscimento scientificamente fondato e generalmente condiviso dell'esistenza, con diversi gradi e sfumature, di facoltà percettive e strutture cognitive in molti animali, il D.lgs.

---

(14) In tal senso si veda Lombardi Vallauri (1989), che propone una gerarchizzazione e comparazione degli interessi umani e animali tra un minimo e un massimo di serietà e essenzialità per la vita..

27.1.1992 n° 116 sulla sperimentazione animale parla di «dolore, sofferenza, angoscia»: tali termini non rappresentano mere proiezioni antropomorfe di condizioni umane, ma sono concetti precisi e ormai sufficientemente codificati negli studi di *animal care*, che alludono a modalità e intensità diverse di percezione immediata, prolungata, e di rappresentazione anticipata di stimoli o situazioni che negano una condizione di benessere (Mannucci 1997) (15).

D'altro canto, la difficile connotazione oggettiva del dolore non concerne solo gli animali, poiché lo stesso trattamento del dolore umano — anche solo dal riduzionistico punto di vista della «chimica» del dolore — presenta tratti complessi e sfumati. Ciò significa che molto più della inattingibilità delle percezioni di esseri non umani — emblematicamente fissata dal filosofo Thomas Nagel (1986) nella domanda «Che effetto fa essere un pipistrello?» — è il «fenomeno dolore» a rivelarsi come un arcipelago difficilmente unificabile e circoscrivibile.

Sembra pertanto prospettabile il seguente atteggiamento prudenziale. Di fronte alla inattingibilità delle percezioni «altre», si può pensare di «fare un passo indietro» (16), vale a dire di riconoscere tutela agli animali anche quando vi sia solo una certezza indiziaria circa le loro facoltà percettivo-cognitive (per es. l'esistenza di strutture neurali a ciò atte). Tale atteggiamento non sembra contrastare con l'esigenza di scientificità (D'Agostino, 1994) (17); si tratta piuttosto di una corretta interazione tra dati scientifici e istanze morali, un atteggiamento che sonda e valuta consapevolmente le zone chiaroscurali del sapere scientifico, laddove esso si confronti con conoscenze incerte.

La necessità di riformare, in generale, il trattamento degli animali migliorandone le condizioni di esistenza deve essere poi integrato con una valutazione assiologica dell'impiego di animali (cui già si è fatto cenno). Tale gerarchizzazione deve mettere in relazione l'importanza e serietà delle finalità sottese all'impiego di animali con la quantità di sofferenza che esso comporta.

Da questo punto di vista, certamente la sperimentazione è uno degli ambiti in cui la discussione è più seria. Con ciò si vuol dire che se a proposito di attività ludiche o di spettacolo, le ragioni a favore degli animali sembrano prevalenti, la sperimentazione ai fini di seria ricerca appare sia giustificata da finalità importanti sia difficilmente sostituibile.

### 3. La sperimentazione animale: un esercizio di mediazione

Se la sperimentazione è la questione più complessa a proposito degli animali, nel senso che essa non può essere sbrigativamente chiusa tacciandola di inutilità e

---

(15) A. Mannucci, *Il dolore degli animali*, in «KOS» 1997, 11, pp. 48-51.

(16) Cfr. F. Cassano (1989, p. 48), «la dilatazione della sensibilità necessaria per percepire altri mondi può essere giustificata ed accettata, pur nel suo inevitabile ed a volte ridicolo antropomorfismo, proprio e soltanto nella misura in cui essa impegna solo l'uomo e lo impegna soltanto a fare un passo indietro (...)».

(17) F. D'Agostino, *I diritti degli animali*, in «Rivista Internazionale di Filosofia del Diritto», 1, 1994, p. 87.

assenza di scientificità (18), tale questione esige però attente distinzioni, dal momento che in essa confluiscono dati scientifici (la sperimentazione è/non è scientificamente fondata; è/non è sostituibile), filosofia della scienza (la scienza non è un sapere avalutativo), filosofia morale (gli animali devono essere rispettati), diritto positivo (norme sulla sperimentazione).

Le osservazioni che si possono avanzare rappresentano un modesto tentativo di mediazione tra le opposte istanze dell'attenzione per le vite animali, di una scientificità non meramente asserita, dell'attuale non totale sostituibilità della sperimentazione animale. In relazione a questa mediazione il diritto assolve un ruolo particolare, emblematico, peraltro, dei nuovi rapporti tra il diritto e la scienza. Infatti, il diritto è sempre più chiamato a intervenire sulla scienza, rivestendo di significato normativo giudizi scientifici, per la determinazione, ad esempio, di requisiti tecnici, *standards* di sicurezza, valutazioni di rischio, etc...

Tale fenomeno non dipende da alcuna forma di pangiuridismo, ma piuttosto da una diffusa incertezza epistemica, per fronteggiare la quale diritto e scienza, a diverso titolo fonti di autorevolezza, si sostengono vicendevolmente dando vita a un'inusitata trama di verità aletiche e asserzioni normative. Da un lato il diritto fa propri i contenuti delle scienze, dall'altro la scienza, dispiegandosi socialmente, accetta di essere sagomata dal diritto.

Con particolare riferimento alla pratica sperimentale dell'utilizzo degli animali si ritiene che si possa parlare di «scelta etica» (intesa come capacità di scelta globale anche in termini volutamente restrittivi) della Società civile che, attraverso varie legislazioni, ha riconosciuto ed individuato il concetto di «benessere animale» concetto che, applicato alle condizioni sperimentali, viene praticamente inteso come «assenza di stress, dolore, angoscia, sofferenza» per l'animale da sperimentazione.

Gli operatori scientifici possono forse vedere in questa interferenza del diritto un'intromissione *ab extra* che calpesta le ragioni della scienza stessa. Al contrario, può esser ragionevole sostenere che questa tendenza a decidere in via normativa questioni scientifiche controverse, lungi dal poter essere banalizzata come uso demagogico del diritto, corrisponda a una visione filosofico-scientifica avanzata, consapevole della non neutralità assiologica dei giudizi scientifici e dell'importanza di un controllo sociale sull'evoluzione dell'impresa scientifico-tecnologica.

---

(18) In Italia, alcune associazioni (FIN — Fondo «imperatrice nuda» contro la sperimentazione animale e LAV — Lega antivivisezione) negano ogni validità alla sperimentazione animale. Condannano inoltre e stigmatizzano i così definiti dogmatismo e degenerazione della Scienza che caratterizzano lo scientismo. In particolare, sostengono che la sperimentazione animale è un metodo scientificamente sbagliato, che i risultati con essa ottenuti non possono essere estesi all'uomo e che vi sono metodi che possono completamente sostituire la sperimentazione in vivo e contestano la validità delle vaccinazioni. Viene ammessa, per i farmaci, la sperimentazione soltanto sull'uomo ammalato del morbo contro il quale il composto sarebbe esclusivamente rivolto (v. P. Croce, in prosieguo) oltre che metodi alternativi a partire da materiali di origine umana.

Forte sostenitore di tali tesi è Hans Ruesch con il noto volume «Imperatrice nuda», (1989/1996). Le associazioni pubblicano un Bollettino di informazione del Comitato scientifico antivivisezionista, supplemento del mensile «Impronte». Fra l'altro, si segnala il recente volume del Prof. Pietro Croce «Vivisezione o Scienza».

### III. LA PREDICIBILITÀ DEI RISULTATI, CON PARTICOLARE RIGUARDO ALLE INDAGINI FARMACOTOSSICOLOGICHE

#### 1. Le basi biologiche della predicibilità

Le ricerche sugli animali permettono di indagare e scoprire come il corpo funziona, come una malattia si instaura in un organismo e interessa un intero sistema vivente, come si possono trovare mezzi chimici, fisici e chirurgici per prevenire, controllare o guarire malattie e sindromi.

La trasposizione all'uomo di quanto rilevato sull'animale deriva dalla somiglianza delle strutture fondamentali dell'organismo (organi e sistemi), delle loro funzioni (ad es. respiro, consumo di cibo, crescita, riproduzione, vista, udito, movimenti etc), di patologie spontanee — almeno nei vertebrati e particolarmente nei mammiferi e quanto più nella scala zoologica l'animale si avvicina all'uomo (ad es. le scimmie — primati umani — della famiglia *Pongidae*, come detto con cammino in posizione quasi eretta). Tutto ciò attiene alla ricerca di tipo fisiologico, immunologico, neurobiologico e biochimico, ed altresì per quanto riguarda la predicibilità per sostanze chimiche estranee all'organismo relativamente alle possibili attività terapeutiche in situazioni di patologia animale spontanea o indotta rispecchianti quelle umane ed i possibili effetti tossici.

Relativamente a tale predicibilità va considerato che la sperimentazione animale è utilizzabile per fornire risultati che sono la base per la valutazione di accettazione o meno per l'immissione in commercio di nuovi xenobiotici (nuove sostanze chimiche in generale) e di prodotti con potenziale attività farmacologica.

Una sperimentazione animale di tipo tossicologico preventivamente all'immissione di farmaci sul mercato fu introdotta nelle varie legislazioni dopo il gravissimo episodio di molti casi di morte negli USA, nel 1938, causati da una preparazione sulfonamidica reclamizzata come idrosolubile e somministrabile in sciroppo per bocca, in cui il sulfamidico era stato disciolto nel glicole etilenico, potente nefrotossico, senza prove effettuate sull'animale.

Si pone pertanto il discorso di come la sperimentazione animale possa fornire elementi utili per la salvaguardia dell'uomo, di specie animali, domestiche e selvatiche da sostanze estranee all'organismo.

Quali sono le basi per tali sperimentazioni, che nella tipologia e procedure sono regolate da legislazione nazionale e sovranazionale (linee guida della OECD, della Comunità europea, etc.)?



Un fattore essenziale è la ormai acquisita conoscenza che le possibili interazioni di uno xenobiotico con la materia vivente possono verificarsi secondo i meccanismi indicati nella tab. 4.

**TABELLA 4. - Possibili interazioni di uno xenobiotico con la materia vivente**

Interazioni con macromolecole specifiche (recettori) cui conseguono effetti differenziati specifici		Azioni mediate da recettori
Modifiche di rapporti di equilibrio esistenti tra componenti di liquidi organici		Azioni non mediate da recettori
Interazioni dirette (non recettoriali) con substrato vivente	Effetti aspecifici o perturbazioni di membrane Concorrenza o competizione con un substrato Trasformazione chimica del substrato	Azioni non mediate da recettori Azioni non mediate da recettori Azioni non mediate da recettori

Pertanto gli effetti di composti endogeni (neurotrasmettitori, ormoni, autacoidi citochine), ovvero di xenobiotici (e quindi anche dei farmaci) non rappresentano qualche cosa di indistinto, a guisa di modifiche di uno dei quattro umori o dello «spirito vitale», come da Ippocrate si poteva ritenere ancora ai tempi di Paracelso o ancora della Rivoluzione Francese, ma derivano, per la maggior parte delle volte, da un impatto con macromolecole decodificatori di messaggi extracellulari presenti all'interno o all'esterno delle cellule, i cosiddetti *recettori*, con le importanti caratteristiche riportate nella tab. 5

**TABELLA 5. - Criteri per l'identificazione e la caratterizzazione di recettori**

(modificata ed integrata da Sokya, 1980)

Alta affinità di legame per molecole specifiche
Limitata capacità di legame per tali molecole
Presenza solo in tessuti e cellule capaci di esprimere una specifica risposta (per es. ad ormoni, neurotrasmettitori, etc.)
Il legame con un composto chimico deve correlarsi con una conseguente attività biologica*
Può stabilirsi competizione ad opera di molecole a struttura chimica correlata capaci di interagire in lo stesso sito dotate di attività biologica.
Cellule mutanti che perdano sensibilità (ad ormoni, neurotrasmettitori, farmaci) perdono anche i rispettivi recettori.
Reattività immunologica crociata [ad es. i recettori per gli estrogeni hanno caratteri di uniformità att verso le specie, tessuti e siti intracellulari (nucleo e citoplasma)]

\* Si tratta altrimenti di semplici siti di legame.

Appare pertanto evidente che *cellule di differenti specie, qualora posseggano uguali recettori, possono presentare risposte corrispondenti* (Preziosi, 1977).

Conseguentemente, possono essere interessati in maniera corrispondente da xenobiotici sistemi fondamentali della vita quali:

- mantenimento dei gradienti ionici attraverso le membrane cellulari
- sintesi di acidi nucleici e di proteine
- funzioni di organuli intracellulari
- neurotrasmissione
- funzione renale etc.

La presenza di uno stesso tipo di recettori in differenti strutture condiziona l'alta correlazione che può esser trovata tra determinati effetti *in vitro* e fenomeni *in vivo* ed è alla base di molte tecniche definite «alternative» basate su organi isolati o cellule in coltura (i recettori si trovano alla superficie o all'interno di cellule) e di cui ci si interesserà nel capitolo successivo.

Cellule di specie diverse, con recettori comuni, possono essere ugualmente interessate dallo stesso composto. Così la presenza di un medesimo tipo di recettore (quello per il neurotrasmettitore glicina) spiega gli effetti convulsivanti della stricnina (antagonista recettoriale della glicina) negli artropodi (considerati ai piani inferiori della scala zoologica), nei mammiferi e nell'uomo; per interazione con il recettore per il neurotrasmettitore GABA<sub>A</sub>, nei riguardi del quale dimostra antagonismo, la picrotossina ammazza i pesci con convulsioni ed a tal scopo è usata in estremo Oriente, dà convulsioni nei mammiferi e nell'uomo ed a più basse dosi è stata impiegata come analettico considerato specifico contro i barbiturici che in un tempo successivo sono stati effettivamente trovati agire, ovviamente in senso agonista, sul medesimo sito recettoriale. Un composto di sintesi estraneo all'organismo, dotato ad es. di struttura analoga ad un ormone naturale, potrà interagire anche in maniera più intensa con il recettore per quell'ormone, provocando conseguentemente effetti ormonici corrispondenti o superiori a quelli dell'ormone naturale (19), ovvero potrà anche esplicare effetti antagonisti.

Il rapporto di interazione xenobiotici - organismi viventi può dar luogo anche ad effetti non su base recettoriale, ma per *azioni* cosiddette *non mediate da recettori*, come riportato in tab. 1, peraltro, rispetto a quelle a livello recettoriale, notevolmente meno frequenti e pari al 10-15% del totale: come un antiacido, quale il bicarbonato di sodio, che, soffrendo di una ipersecrezione gastrica, prendiamo per avere un immediato sol-

---

(19) Poiché tutti gli animali sono correlati dal punto di vista della evoluzione, alcuni meccanismi fisiologici basali sono rimasti virtualmente gli stessi tra specie altrimenti assai differenti. Ciò è avvenuto nel caso del controllo genetico dello sviluppo prenatale. I cosiddetti geni *omeobox*, che si ripetono su differenti cromosomi nelle cellule, controllano direttamente lo sviluppo modificando in senso opposto l'attività di altri geni nel cromosoma secondo un ordine preciso, scatenando una cascata perfettamente orchestrata di modifiche dello sviluppo nell'embrione. I geni *omeobox* sono stati trovati inizialmente in vertebrati (insetti, lombrichi), poi in rane e uomo ed in tutte le specie sembrano agire al medesimo modo. Mutazioni nei geni *omeobox* portano a difetti evolutivi. La conoscenza tuttora imperfetta della loro azione è essenziale per comprendere anomalie dello sviluppo negli animali superiori, inclusi gli esseri umani (Quimby, 1995).

lievo o come sostanze che assunte in quantità eccessive possono dare *gap* osmolare (ad es. alcool etilico, alcool metilico, glicol etilenico etc.) o disturbi dell'equilibrio acido basico (salicilati, alcool metilico, etilico, convulsivanti, fenformina etc.).

Anche per i meccanismi non recettoriali, data la somiglianza dei sistemi fisiologici soprattutto nei mammiferi e nei vertebrati, possono stabilirsi analogie tra specie: ad es., i diuretici osmotici causano diuresi nelle specie fornite di apparato cardiovascolare e reni, per composti chimici diversissimi è stata trovata costanza di rapporto tra quantità solubile in fase oleosa ai fini della comparsa dell'azione anestetica nei girini ed estrema diversità invece delle quantità solubili in acqua, ciò è quanto gli anestetici generali, a struttura chimica assai diversa tra loro, hanno nella distorsione dei pori della membrana neuronale (legata alla capacità di legarsi a frazioni proteiche nella fase lipidica di questa) un comune meccanismo di azione farmacologica, non di tipo recettoriale.

La tabella 6 riporta tanti esempi di utile parallelismo animale/uomo relativamente a situazioni farmacoterapeutiche e di patologia clinica.

#### TABELLA 6. - Esempi di utile parallelismo animale/uomo

(da Preziosi, 1917)

---

Per antiblastici, la DL<sub>10</sub> in piccoli mammiferi è strettamente corrispondente alle concentrazioni rispetto al tempo ed alla dose massima tollerata nell'uomo (una tale dose è prevista per le prove cliniche iniziali di nuovi antiblastici).

---

Per la cardiotoxicità dell'adriamicina, vi è buona corrispondenza tra dosi massime sopportate da mammiferi e dall'uomo.

---

In scimmie non umane è possibile avere dati attendibili per la neurovirulenza dei poliovirus usati all'allestimento di vaccini antipolio.

---

Scimmie della specie *Macaca fascicularis* tenute ad una dieta corrispondente a quella umana sviluppano carie sovrapponibili all'umana.

---

Modifiche delle funzioni polmonari per esposizione ad aerosol dell'antigene risultano corrispondenti nell'uomo, nella scimmia e nel cane sensibilizzati.

---

Significativi sono, nella tabella riportata, due esempi, tra tanti in ambito di patologia sperimentale, vs patologie umane.

La scimmia *Macaca fascicularis*, utilizzando una dieta corrispondente a quella umana, sviluppa carie con una velocità corrispondente a quella dell'uomo e, ad esempio, negli studi di protezione con il fluoro che si sono fatti (quindi medicina preventiva della carie stessa) risponde esattamente come l'uomo.

Analogia di comportamento è rilevabile tra animali ed uomo relativamente ad uno stato di male asmatico indotto o inducibile. La predicibilità è totale, cioè gli effetti di una serie di parametri nel modello di asma allergica sono corrispondenti nell'uomo, nella scimmia e nel cane.

Nella metodologia di ricerca circa gli effetti di uno xenobiotico, di un neurotrasmettitore, di un ormone o di un autacoide, dobbiamo procedere per valutazione di sistemi e quindi: *in vitro* biomolecole, organuli subcellulari, cellule, tessuti, organi; *in vivo* organismi e gruppi. Questa è la sequenza della ricerca e quindi noi valutiamo le cellule fino ad un certo punto, poi i tessuti *in vitro*, poi l'animale *in vivo* infine il gruppo, cioè l'insieme degli animali (tab. 7).

**TABELLA 7. - Test per definire il profilo farmacologico di un composto**

(da Katzung, 1997)

<b>Modello sperimentale o organo di bersaglio</b>	<b>Specie-Tessuto</b>	<b>Vie di somministrazione</b>	<b>Misura</b>
<b>A livello molecolare</b>			
Legame ai recettori (ad es. recettori $\alpha$ adrenergici)	Frazioni di membrane cellulari da organi o colture cellulari	<i>In vitro</i>	Affinità e selettività recettoriali
Attività enzimatiche (ad es. tirosina ossidrilasi, dopamina- $\beta$ -ossidrilasi, monoamino ossidasi)	Nervi simpatici/midollare surrenalica; enzimi purificati	<i>In vitro</i>	Inibizione enzimatica e selettività di azione
Citocromo P-450	Fegato	<i>In vitro</i>	Inibizione enzimatica; effetti sul metabolismo o dei farmaci
<b>A livello cellulare</b>			
Funzioni cellulari	Colture cellulari	<i>In vitro</i>	Dimostrazione di attività recettoriale, agonismo o antagonismo (ad es. effetto su secondi messaggeri)
Tessuti isolati	Vasi sanguigni: arterie/vene; cuore; polmoni; ileo (ratto o cavia)	<i>In vitro</i>	Effetti su contrazione e rilascio vascolare; selettività per recettori vascolari; effetti su altri tipi di muscolatura liscia
<b>Sistemi-modelli di malattie</b>			
Pressione arteriosa	Cane, gatto (anestetizzati)	Parenterale	Modifiche della pressione sistolica e diastolica Effetti anti-ipertensivi
	Ratto iperteso (cosciente)	Orale	
Apparato cardiovascolare	Cane (cosciente)	Orale	Elettrocardiografia Effetti inotropi, cronotropi, gittata cardiaca, resistenze periferiche totali
	Cane (cosciente)	Parenterale	
Sistema nervoso periferico	Cane (anestetizzato)	Parenterale	Effetti sulla risposta a farmaci noti e stimolazione elettrica dei nervi autonomi centrali e periferici
Apparato respiratorio	Cane, cavia	Parenterale	Effetti sull'ampiezza e frequenza respiratorie; tono bronchiale
Apparato renale	Cane	Orale, Parenterale	Natriuresi, kaliuresi, diuresi acquosa, flusso ematico renale, velocità di filtrazione glomerulare
Apparato gastrointestinale	Ratto	Orale	Motilità e secrezioni dell'apparato gastrointestinale
Ormoni circolanti, colesterolo, zucchero nel sangue	Ratto, cane	Parenterale, orale	Concentrazioni nel siero
Coagulazione del sangue	Coniglio	Orale	Tempo di coagulazione, retrazione del coagulo; tempo di protrombina
Sistema nervoso centrale	Topo, ratto	Parenterale, orale	Grado di sedazione/stimolazione rilassamento muscolare, attività locomotoria

Risulta fatto di primaria rilevanza come, solo a livello di organismo *in toto* intervenga l'integrazione fra sistemi, vale a dire quella serie di convergenze e antitesi fra sistemi diversi (ad es. cardiovascolare e respiratorio) che possono essere esaminati scomposti ed a livello sempre meno integrato sugli organi isolati funzionanti *in vitro*, cellule in coltura o organuli subcellulari. La pressione arteriale ad es. è una funzione complessa che non potrà essere studiata ad alcun livello, non siano i sistemi integrativi dell'organismo vivente; così il respiro, la digestione negli aspetti secretori e di motilità, la memoria, la diuresi. Nessuna cellula reo isolata produce urina.

Deve quindi esservi spesso, come detto, un sistema multiplo di approccio: va da ricerche *in vitro* (quali vengono considerati nei metodi alternativi) a quelle su sistemi integrati, nulla rifiutando, inclusi i più recenti aspetti di simulazione informatica, ma tutto utilizzando per cercare di pervenire alla verità.

Negli animali *in toto* si ritrova il complesso controllo interattivo della omeostasi di varie funzioni corporee vitali del tutto simile alla situazione umana. Essi forniscono così il miglior modello disponibile anche per lo studio della tossicità o farmacologia di una sostanza sconosciuta, particolarmente quando gli effetti sono prodotti soltanto da esposizione prolungata. Per tale motivo tutte le grandi scoperte della scienza medica relativamente alle funzioni organiche sono state ottenute inizialmente solo sui sistemi integrati.

## 2. Predicibilità e differenze tra specie

C'è ora da chiederci perché si riscontrino differenze, quantitative, e qualità fra le varie specie, differenze che vengono fortemente enfatizzate e portate a testimonianza della impossibilità di predizione degli effetti sull'uomo ad es. di sostanze rimentate sull'animale quali gli xenobiotici. Un primo aspetto da prendere in considerazione è che sono stati finora considerati principalmente gli effetti di xenobiotici sugli organismi, senza considerarli collegati agli *effetti degli organismi su xenobiotici*, vale a dire i processi trasformativi ed eliminativi di questi. Ogni sostanza che penetra nel nostro organismo realizza una sorta di polluzione, cioè un inquinamento del nostro endoeosistema, e l'organismo opera nei riguardi di essa con interventi non fisiologici di detossicazione, ma di allontanamento che comprendono processi di metabolizzazione, escrezione, etc.

La velocità di questi processi può essere notevolmente diversa da specie a specie, condizionando, se è il composto che agisce di per sé, la durata e la intensità del suo effetto; inoltre, prodotti metabolici attivi in senso farmacodinamico diversi da una molecola originaria possono formarsi, o formarsi di più, in una specie animale piuttosto che in un'altra. Queste differenze quantitative comportano differenze di azione correlate non solo alla durata, ma anche alla qualità dell'azione di metaboliti diversi, laddove, in specie diverse per caratteristiche metaboliche, uno stesso effetto farmacologico può essere ottenuto con concentrazioni ematiche uguali. Ad esempio, la ripresa dalla perdita del riflesso di raddrizzamento indotta da una medesima

del miorilassante carisoprodol si ha nel gatto, nel coniglio, nel ratto e nel topo in tempi compresi tra 10 ore nel gatto e meno di 20 min nel topo; peraltro, nelle due specie animali e nelle altre su cui si è sperimentato, con tempi di raddrizzamento intermedi, alla ripresa della postura le concentrazioni plasmatiche di carisoprodol risultano costantemente tra 100 e 130  $\mu\text{g/ml}$ .

In realtà, nella fase cinetica di uno xenobiotico negli organismi viventi, dall'assorbimento al legame alle proteine del sangue, al tempo in cui rimane nell'organismo, alla distribuzione nei tessuti, alla penetrazione attraverso le barriere, alle biotrasformazioni, ai diversi metaboliti e loro attività e alle vie escrettrici, si ritrovano, fra le varie specie animali (mammiferi e vertebrati) e nell'uomo, momenti di convergenza, assai di frequente su base qualitativa, laddove su base quantitativa possono esservi maggiori divergenze.

Si riferiscono alcune carenze biotrasformative rilevate in specie animali usate per lo studio di xenobiotici (tab. 8) e la diversità metabolica di diverse specie,

**TABELLA 8. - Difetti metabolici legati alla specie**

[ottenuta da dati riferiti in Baggott I.D. (1992, p. 924) e Kramer M. e Ecket M.G. (1986)]

Specie animale	Reazione biotrasformativa		
		Tipologia	Entità e/o velocità
Ratto	N-ossidrilazione di amine alifatiche	R-NH <sub>2</sub>	Trascurabile
Cane	Acetilazione di amino-gruppi primari	Ar-NH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	Assente
Gatto	Sintesi di glucuronidi	-OH*; COOH; -NH <sub>2</sub> ; =NH -SH	Molto lenta
Cavia	Formazione di acidi mercapturici	-Ar- SCH <sub>2</sub> CHOOH NHCOCH <sub>3</sub>	Trascurabile
Maiale	Formazione di solfato	Ar-OH AR-NH <sub>2</sub>	Modesta entità

Ar: Aggruppamenti aromatici

\*: OH e sgg., gruppi funzionali utilizzati nella sintesi

compresa la scimmia *Rhesus*, rispetto all'uomo (tab. 9)

**TABELLA 9. - Primati rispetto a non primati come modelli metabolici in confronto all'uomo per 32 farmaci**

(da Kramer M. e Ecket H.G., 1986)

Confronto del profilo metabolico	Ratto (coniglio+cavia)	Cane	Scimmia
Simile	9	10	24
Simile, differenze quantitative	4	9	6
Forti differenze tra specie	6	3	1
Vie metaboliche totalmente diverse	13	10	1

La breve emivita dei farmaci anticonvulsivanti nel cane rispetto all'uomo (10) non consente il mantenimento di concentrazioni plasmatiche efficaci correnti a quelle dell'uomo, l'attività e la possibilità d'impiego in quest'ultimo farmaci detti derivando dalla lunga persistenza di loro concentrazioni attive nel cane. Pertanto l'impiego di alcuni anticonvulsivanti a scopo terapeutico nel cane (fenobarbital, diazepam) dovrà essere opportunamente regolato, relativamente alla posologia ed alla frequenza delle somministrazioni, diversamente che nell'uomo.

**TABELLA 10. - Concentrazioni terapeutiche plasmatiche ed emivite di farmaci anticonvulsivanti nell'uomo e nel cane**

(Baggott I.D., 1992, p. 927)

Farmaco	Ambito terapeutico delle concentrazioni plasmatiche $\mu\text{g}/\text{mL}$	Emivita (h)	
		Uomo	Cane
Carbamazepina	3-12	24	1,4
Clonazepam	0,01-0,08	40	—
Diazepam	0,6	43	8
Fenitoina	10-20	24	6
Fenobarbital	10-25	86	7,5
Primidone	10-25	8	2
Valproato sodico	40-100	16	2,

Due farmaci utilizzati nell'uomo — il chemioantibiotico cloramfenicol e l'antiepilettico valproato — sono entrambi teratogeni nell'uomo, ma non nelle specie animali. Orbene, nell'organismo umano i farmaci detti permangono di più che non in quello del ratto; se si fa la curva di eliminazione dei due, si rileva come rapidissima sia la eliminazione nel ratto e lunga nell'uomo. Quanto l'emivita, di 12 ore nell'uomo, è solo di un'ora nel ratto; il sistema circolatorio non risponde nella stessa maniera nell'uomo e nel ratto esclusivamente per detto motivo cinetico.

I curarici, iniziati a studiare farmacodinamicamente da Claude Bernard, hanno rappresentato un progresso di grande rilievo per la possibilità di esecuzione di venti addominali e toracici, ed hanno contribuito al prolungamento della sedazione. Ad una identità di azione e di meccanismo di azione fra animali ed uomo, i farmaci detti dimostrano forti differenze quantitative: il ratto, ad esempio, presenta una resistenza all'attività di un curarico, il decametonio; nell'ambito del sistema circolatorio per due curarici (destrotubocurarina e decametonio) tra il gatto, l'uomo e il coniglio, la scimmia ecc., la differenza sta non nel tipo di effetto, ma nelle dosi, delle quantità cioè, necessarie pro Kg per evocare il medesimo effetto curarico. L'effetto pertanto si manifesta in tutte le specie ricordate; varia solo in base alla quale esso si rileva corrispondente.

La diversità di dosi per ottenere un determinato effetto di uno xenobiotico (ad es. epatotossicità nell'animale e nell'uomo) può esser legata a motivi farmacodinamici (diversa sensibilità di specie) e/o farmacocinetici (diverso metabolismo di specie). Entrambi sono stati determinanti nel caso della tragedia della talidomide, essendosi, rilevate, successivamente alla tragedia medesima in indagini di teratogenicità (precedentemente all'epoca non considerate tra le prove di controllo standard), differenze grandissime di sensibilità fra uomo ed altre specie animali usate in tossicologia sperimentale, con una buona analogia tra l'uomo (dosi teratogene 0,5-1,2 mg/kg) ed il solo coniglio New Zealand (dosi teratogene 30-125 mg/kg, comunque 25-250 volte superiori).

Le differenze di sensibilità tra specie e tra dosi necessarie relativamente alla determinazione di effetti farmacologici e tossicologici nell'animale e nell'uomo hanno, come detto, portato a critiche e difficoltà nell'estrapolazione dei dati dall'animale all'uomo. In particolare, alla predicibilità di risultati farmacotossicologici ottenuti nell'animale rispetto all'uomo viene opposto che per diversi composti l'effetto (di regola di tipo tossico), rilevato per l'uomo, non si ha in animali (ad es. scopolamina nel coniglio o talidomide — per gli effetti teratogeni — in molte specie animali), si ha soltanto in qualche specie e non in tutte (caso della tossicità della benzilpenicillina nella cavia; mancata tossicità dell'alcool etilico nel topo) od anche si verifica tossicità per alcune specie animali e non per l'uomo (caso della benzilpenicillina); viene anche fatto rilevare come in alcune specie animali si osservino per alcuni composti effetti diversi rispetto all'uomo (ad es., per la morfina, effetti sedativo-analgesci nell'uomo, eccitanti nel cavallo, gatto o capra). Queste differenze di specie sono fenomeni ben noti ai farmacotossicologi e per ciascuno di essi occorre di volta in volta cercare di trovare una spiegazione: il più delle volte si tratta di diversa cinetica ed in particolare diversa velocità e meccanismi di demolizione [ad es. forte e rapida inattivazione di atropina e scopolamina nel coniglio ad opera di una atropinoesterasi; diversa entità di formazione nella madre e nel feto dei metaboliti teratogeni della talidomide acido ftalil-L-glutammico e l'analogo della talidomide medesima con un gruppo CO ridotto a CH<sub>2</sub> (Pratt e Taylor, 1990); diversa prevalenza di effetti farmacodinamici (presenza, nella morfina ed altri oppioidi, di effetti inibitori e stimolanti sul sistema nervoso centrale, questi ultimi prevalendo in alcune specie].

Altre volte sono in giuoco assenza o diversa rappresentazione quantitativa e qualitativa dei recettori ovvero altri fattori (ad es. peculiari modifiche della flora batterica intestinale nella cavia ad opera della benzilpenicillina ne giustificano l'alta tossicità per questa specie animale). La velocità di metabolismo dell'alcool etilico, assai più lenta nell'uomo (4-6 ore) che nel topo (30 min-1 ora), rende motivo del perché è assai difficile ubriacare un topo.

Bisogna tener presente che tali profonde diversità di effetti per un determinato composto possono aversi anche nell'uomo: ad es. la spiccata resistenza agli anti-coagulanti dicumarolici in alcuni soggetti, legata ad una alterazione genetica (fenomeno analogo può esser rilevato nei ratti in cui il warfarin è usato come raticida). Altro caso caratteristico è il rachitismo di tipo II vitamina D-dipendente da assenza del recettore per la vit. D.



### 3. Differenze tra specie e studi preclinici

Nella farmacotossicologia preclinica si cerca di ovviare alle possibili diversità con l'impiego, nelle indagini farmacotossicologiche, di più di una specie animale essendo noto che ratto, coniglio, cavia, cane e scimmie sono quelle più adoperate certamente discriminanti per la massima parte dei composti che, come detto, nelle prove di tossicità ripetute vanno somministrati fino a dosi tali da determinare qualche effetto tossico. Critiche e difficoltà relativamente alla estrapolazione all'uomo di dati ottenuti con la sperimentazione animale per xenobiotici, sono superate con i seguenti accorgimenti:

a) sperimentazione degli effetti farmacotossicologici essenziali almeno in due specie animali, di cui una non roditore;

b) somministrazione, in prove di tossicità ripetute in tali specie, di almeno due livelli di dose, inferiori a quelli capaci di dare tossicità per somministrazioni singole (tossicità acuta), ma di cui una deve essere in grado di determinare con somministrazioni ripetute segni di tossicità almeno in un certo numero di animali (procede per prove);

c) effettuate, dopo a) e b), indagini di genotossicità *in vitro* e risultate queste negative, somministrazione ai volontari sani di una dose pari a 1/10-1/5 di quella capace di determinare attività di tipo terapeutico nell'animale in condizioni analoghe di patologia sperimentale ed umana (ad es. ipertensione);

d) effettuazione di studi di tossicità prolungata negli animali successivamente alle prove in volontari sani, utilizzando almeno 2 specie animali presentando un profilo farmacocinetico (assorbimento, distribuzione, eliminazione) e metabolico (tipologia dei metaboliti) più vicino qualitativamente e quantitativamente a quello riscontrato nell'uomo.

Le prove di cui a b) e c), esclusa la genotossicità, non vengono effettuate con sostanze chimiche da immettere sul mercato per scopi diversi, il giudizio venendo formulato in assoluto sulla base della entità delle dosi capaci di dare tossicità e dei risultati dei test di genotossicità *in vitro*.

Una particolare attenzione va rivolta alle caratteristiche dei sistemi biologici dell'animale in rapporto al tipo di sperimentazione che si vuol condurre su di esso per l'uomo, utilizzando la specie con le caratteristiche più vicine.

Per i modelli animali necessari per il trapianto cardiaco, la specie più idonea dovrebbe avere un cuore simile per dimensioni e struttura a quello umano, vale a dire all'incirca dello stesso calibro e configurazione, sangue ossigenabile e sensibile a anticoagulanti, un sistema immunitario con simili meccanismi di rigetto del trapianto. Importanti risultano anche le strutture delle pareti vasali, la capacità di mantenere le suture, e la risposta di guarigione dell'animale. Tutto quanto sopra considerato, induce a ritenere il vitello l'animale migliore.

Per evitare di scegliere un modello inappropriato, gli studiosi definiscono con molta attenzione il problema che deve essere studiato e scelgono il modello solo dopo aver riviste le informazioni note circa il sistema in studio. Inoltre deve essere attentamente considerato il modello genetico dell'animale, le richieste nutrizionali e l'allevamento ed altresì i microrganismi che la specie ospita d'abitudine.

Nel caso di una malattia a patogenesi pleiotropica, come la aterosclerosi, sono utilizzati piccioni, conigli e maiali per studi sul metabolismo del colesterolo (particolarmente utile il coniglio *Watanabe* di cui si è detto), e scimmie per valutare fattori di stress ed ormonali (di natura sessuale), fattori, come l'apporto alimentare e alterazioni metaboliche, importanti nella patogenesi della malattia. Se si hanno da condurre studi su farmaci depauperanti l'organismo di vitamina C, occorre sperimentare sulla cavia (cavia e uomo hanno in comune l'incapacità a sintetizzare l'acido ascorbico, sono dipendenti dall'apporto dietetico e presentano conseguentemente scorbutico come malattia da carenza); la stessa cavia non sarebbe stata utile per lo studio della tossicità della benzilpenicillina che ha in questo animale una tossicità molto elevata; tuttavia, la stessa cavia è molto utile per indagini circa aspetti immunogeni della benzilpenicillina e di altre beta-lattamine utilizzate a basse dosi.

Un singolare condizionamento nella evoluzione della ricerca in importantissimi settori della medicina deriva dalla necessità di dover usare alcune specie e non altre per l'accertamento di determinati fenomeni. Così per lo studio dei processi di informazione visiva del cervello, base di progresso per prevenzione e terapia di cecità, possono essere utilizzate scimmie del vecchio mondo perché hanno una visione (forma, colore, profondità, percezione del movimento), simile a quella umana; i gatti sono utili per studiare alcuni aspetti della visione, come forma e movimento, ma non ad es. il colore perché la loro visione del colore è modesta, anzi essi hanno una visione quasi priva di colore. Il calamaro ha una visione completamente dissimile dalla nostra e pur se quanto possiamo apprendere da lui è affascinante, ha poco a che fare con la visione umana. Non è forse inutile far presente che le ricerche condotte su scimmie e gatti per lo studio della visione e prevenire forme di cecità sono state bloccate negli USA perché ritenute dagli animalisti puro sadismo, in quanto necessitavano della chiusura chirurgica delle palpebre, anche se indolore perché effettuata in anestesia, e limitata nel tempo e solo ad un occhio (Hubel in Bottig, 1992, p. 67).

*Una serie di fattori è stata trovata limitante nella sperimentazione di xenobiotici in vivo* su invertebrati o altri animali inferiori: maggiore differenziazione morfofunzionale delle barriere biologiche; insufficienza o primitività di meccanismi metabolici per cui, pur avendo la possibilità di ottenere in certe circostanze, con esperimenti *in vitro*, risultati validi anche per l'organismo *in toto* spesso vi è l'incapacità di una valida risposta *in vivo* per l'assenza del parametro cinetico, il «maneggiamento» dello xenobiotico da parte degli organismi che ne subiscono gli effetti. Indubbiamente, vi è minore divario biologico tra topi o ratti e scimmie che tra un invertebrato e un topo o un ratto, onde il largo impiego al presente di tali mammiferi nella ricerca.

Gli invertebrati possono essere assai meno attendibili talora anche a livello enzimatico; ad es. la diidrofollatoriduttasi ottenuta da vertebrati quali capra, rana e uomo, presenta un grado di inibizione, a seguito del cimento con una serie di inibitori di alto valore biologico e di interesse clinico, estremamente vicino, laddove l'enzima ottenuto da invertebrati — vermi, aragosta e un protozoo — presenta, rispetto agli inibitori, diversità enormi e tali da non consentire una comparazione.

*E' stato ripetutamente segnalato che studi su enzimi avrebbero potuto, diverse volte, far prevedere ben precisi effetti di xenobiotici nell'uomo.*

In effetti, da ricerche su enzimi *in vitro* è possibile ipotizzare effetti di un determinato tipo nell'uomo, come per un inibitore della monoaminossidasi B abbia effetti antiparkinsoniani o della diidrofolato reductasi effetti chemioterapici o antineoplastici. Con tali ricerche, peraltro, riscontriamo solo la possibilità che tali effetti vengano osservati, non una realtà clinica. E peraltro, fra un risultato *in vitro* del tipo detto e la validazione sull'uomo dell'ipotizzato effetto, molto ci corre. I sistemi enzimatici *in vitro* sono solo utili indicatori, ed in tal senso ce ne serviamo.

Sistemi semplici *in vitro* possono talora consentire l'individuazione di un'azione farmacologica molto complessa *in vivo*, quale ad es. quella antidolorifica tipo oppioide. Infatti, sostanze che deprimono la contrazione del muscolo longitudinale dell'ileo evocata da stimolazione coassiale possono avere sull'uomo un effetto analgesico, ma questo è non più che un elemento valevole in fase di *screening* dal quale partire per la successiva ricerca di attività antidolorifica sull'animale.

Effetti genotossici possibili ad esser messi in evidenza dal test di Ames (mutazione in *Salmonella*) e la citogenetica *in vitro*, costituiscono il primo livello di programmi di saggio relativamente alla predicibilità di effetti genotossici e cancerogeni sull'uomo.

#### **4. Sperimentazione animale e predizione di effetti sfavorevoli sull'uomo**

Rilevante è certo il valore della sperimentazione animale ai fini della predizione di effetti sfavorevoli nell'uomo. Anni or sono in Inghilterra è stata fatta una comparazione, per specialità registrate, tra il numero di farmaci per i quali esistono effetti tossici o effetti sfavorevoli comuni all'animale ed all'uomo, rilevando che se è vero che l'uomo presenta effetti che non possono essere segnalati dall'animale (ad es. nausea, vertigini, cefalea, bocca secca, crampi, sudorazione), la maggior parte degli effetti rilevati nell'animale sono stati rilevati anche nell'uomo, anche con una frequenza il più delle volte minore, per esempio sul sangue, sul fegato, sul respiro (Symposium, 1978).

La sperimentazione animale non consente invece di prevedere quegli effetti dannosi più pericolosi che, verificandosi nell'uomo con una frequenza di 1:1000 ed oltre, come ad es. l'anemia aplastica da cloramfenicolo (1:40000), possono rendersi evidenti solo quando al farmaco sono esposti, dopo la commercializzazione, milioni di persone (come è il caso di antinfiammatori, anti-ipertensivi o antibiotici) e sfuggono (salvo che per caso) al controllo della sperimentazione clinica in fase II e III, in quanto il numero di pazienti arruolati per tale sperimentazione è al più di qualche migliaia (Katzung 1997, b), attestandosi più frequentemente tra 300 e 1000.

## 5. Medicine e interventi diagnostico-terapeutici per l'uomo, per gli animali o per entrambi?

La Farmacopea veterinaria dovrebbe essere lettura d'obbligo per coloro che dubitano che gli animali abbiano avuto beneficio dalla ricerca, che pur se ne avvale per la sperimentazione.

Sulla base della predicibilità degli effetti, pur con tutte le variazioni ricordate, gli animali hanno largamente beneficiato dei progressi terapeutici raggiunti. Chemioantibiotici, antiparassitari, tranquillanti, steroidi, insulina, anestetici generali e locali, anticoagulanti, antiepilettici, antistaminici sono largamente usati in terapia veterinaria. Medesimi farmaci prevengono e combattono nell'uomo e nell'animale zoonosi, trasmesse all'uomo da animali domestici, ad es. rabbia, antrace, tetano e psittacosi. Ancora 50 anni fa, fu calcolato che più di 100 milioni di animali erano stati salvati con la vaccinazione contro il carbonchio e la peste bovina ed un numero equivalente in Germania con la vaccinazione contro l'eresipela suina. Il vaccino antipoliomelitico umano ha recentemente permesso di salvare da una epidemia di poliometite una colonia di scimpanzé dell'Africa occidentale; nei cani, la calcolosi renale dovuta a cistinuria congenita è stata curata con farmaco umano, la D-penicillamina.

Farmaci sviluppati specificamente per gli animali sono stati poi trovati utili ed utilizzati nell'uomo. Così l'ivermectina, ottenuta per prevenire la *Dirofilaria immitis*, un nematode parassita del cane e del gatto, è stata trovata utile contro l'oncocerchiasi umana. Il levamisolo, un antielmintico per il bestiame, è usato nell'uomo più che come antielmintico, come potenziante il trattamento con 5-fluorouracile-acido folinico per il trattamento del carcinoma del colon. *Tutto quanto riferito dimostra la somiglianza degli effetti di una serie di farmaci nell'uomo e negli animali.*

Tecniche chirurgiche sviluppate per uso umano quali trasfusioni, trattamento di tumori, traumi spinali, sostituzione dell'anca, riparazione di fratture, difetti cardiaci congeniti ed ustioni sono anche di beneficio agli animali. I veterinari, come i medici, utilizzano vantaggiosamente apparecchi a raggi x, tomografia computerizzata, ultrasonografia, endoscopia a fibre ottiche, elettrocardiografia, elettroencefalografia e apparecchiature per dialisi.

## IV. I METODI ALTERNATIVI

### I. Considerazioni generali

Vi è molta confusione nel settore scientifico e biomedico su che cosa significhi il termine «*alternatives*» e come si collochi nel campo delle ricerche biomediche (trattazioni specifiche nella pubblicazione periodica *Alternativen zu Tierexperimenten* (al 1983); Fraizer e Golberg 1990; Reinhardt, 1989; von Blomberg *et al.*, 1990; Weihe, 1985; Zurlo *et al.*, 1994).

Alcuni (ricercatori) contestano il termine in quanto sarebbe usato per dare all'opinione pubblica l'idea che esistano già metodi in grado di sostituire tutti gli usi biomedici degli animali. Altri hanno suggerito di utilizzare il termine aggiuntivi o supplementari o complementari per quei metodi che possano essere utilizzati a complemento della ricerca con gli animali.

C'è chi propone che il termine alternativo possa essere utilizzato per quelle procedure che consentano di perseguire gli stessi obiettivi che è possibile perseguire con gli animali e quindi che si pongano come alternative e migliorative relativamente alla finalità (es. la risoluzione di un problema) e non al mezzo (il risultato scientifico intermedio) per raggiungerlo.

Altri contrasti sono di carattere ideologico. In sintesi, gli sperimentisti ritengono che l'animale sia indispensabile per la sua unicità e completezza biologica. Gli animalisti, d'altro canto, puntano molto sulla «*diversitas*» nel senso che un animale è ovviamente diverso dall'uomo e questa diversità cresce abbassandosi nella scala zoologica e quindi sostengono che gli animali non sono idonei modelli per l'uomo.

Oggi, il concetto delle cosiddette metodologie alternative all'uso degli animali nella ricerca e nella attività di routine sperimentale si correla con il concetto delle 3R di Russell e Burke, intendendo tutte quelle tecniche o metodi che rimpiazzano (*Replace*) l'uso degli animali da laboratorio, riducono (*Reduce*) il numero degli animali richiesti, o rifiniscono e/o migliorano (*Refine*) una procedura od una tecnica già esistente, così da ridurre al minimo il livello di stress indotto negli animali. Queste tre possibilità costituiscono un buon approccio di base alla riduzione sia del numero degli animali da laboratorio che delle sofferenze che eventualmente più animali possono subire nella sperimentazione.

Tra questi metodi alternativi così intesi vengono considerate tecniche fisico-chimiche (es. la cromatografia gas liquido e la spettroscopia di massa), modelli matematici e computerizzati di sistemi ed organi biologici, modelli microbiologici (ad esempio i test che utilizzano batteri per l'individuazione di sostanze mutagene), colture di tessuti o di cellule, organi isolati funzionanti *in vitro* ed il miglior impiego della statistica.

I progressi della ricerca biomedica sono riusciti a conservare organi, tessuti e cellule fuori dell'organismo ed inoltre a coltivare esseri unicellulari quali batteri o protozoi e, combinando virus e cellule, i virus.

*In vitro* si utilizzano pertanto: organi isolati (cuore, fegato, polmoni etc.) capaci di funzionare per ore se adeguatamente perfusi con sangue dell'animale o liquidi nutritivi; fettine di tessuti (preparazioni che garantiscono la conservazione dell'architettura cellulare dell'organo con tutti i tipi cellulari presenti nel tessuto), vitali per ore o giorni; cellule di differenti specie e differenti organi in coltura, sopravvivenenti anche per lungo tempo, organelli subcellulari, batteri, protozoi e virus (questi ultimi in colture cellulari necessarie per la loro riproduzione).

Tutte le tecniche *in vitro* che facciano uso di organi isolati, fettine di organo o cellule non umane non possono essere realizzate senza prevedere animali donatori che sono sacrificati in maniera umanitaria.

Una grande forza dei metodi *in vitro* è la chiara precisazione dei punti-obiettivo che con essi possono esser studiati; sono adatti per la comprensione di fenomeni a livello integrato semplice (organi o fettine) o per indagini su meccanismi di azione, fornendo informazioni utili e precise. Per tali ragioni, sono frequentemente usati negli studi relativi ad effetti farmacologici o tossicologici di sostanze, quando il principale interesse è la comprensione del meccanismo di attività biologica.

La difficoltà di mimare i processi di assorbimento, distribuzione, trasformativi ed emuntori che condizionano negli esseri viventi la concentrazione a livello degli organi bersaglio, ed il problema di realizzare fenomeni biologici complessi quali respirazione, circolazione, attività del tratto gastrointestinale e del sistema immunitario, funzioni integrate del sistema nervoso, precludono il largo impiego dei metodi *in vitro* anche per identificare pericoli per l'uomo e per le specie animali domestiche e selvatiche da sostanze presenti nell'ambiente o assunte come farmaci, nell'ambito del *risk assessment* (valutazione del rischio).

Una eccezione è rappresentata dagli effetti genetici, per i quali il test di Ames di mutazione in *Salmonella* (un batterio) e la citogenetica *in vitro* costituiscono il primo livello dei programmi di saggio di sostanze nocive al patrimonio genetico (20), e dalla determinazione della penetrazione di sostanze chimiche attraverso la cute, per cui sono ora utilizzabili metodi *in vitro* che forniscono dati specie-specifici per la valutazione di organo.

---

(20) Si è ritenuto che tali indagini potessero costituire test a breve termine per la cancerogenesi, per la capacità di molti cancerogeni di formare centri elettrofilici capaci di danneggiare il DNA, esplicando un forte potere genotossico. Al presente, si ritiene che i composti detti possono rappresentare dei test di *prescreening*, per eliminare ulteriori indagini relativamente a potenziali prodotti farmaceutici o sconsigliare la commercializzazione di sostanze chimiche per scopi diversi. Su 21 composti cancerogeni per l'uomo i risultati nei test a breve termine dettero evidenze nel 57% dei casi sufficienti, nel 19% limitate, nel 24% inadeguate; su 51 composti probabilmente cancerogeni, il 47% sufficienti, il 12% limitate ed il 41% inadeguate, laddove 26 composti cancerogeni per l'uomo tra cui asbesto, estrogeni coniugati, dietilstilbestrolo, dieselftalato, chemioterapici antitumorali, berillio, nichel dettero evidenze inadeguate, ma il 73% dei risultati positivi nei test a lungo termine sull'animale. (Della Porta G., Preziosi *et al.*, 1986).

Molte indagini *in vitro* possono esser senza valore perché solo la trasformazione metabolica del composto studiato, un processo che avviene *in vivo*, può in diversi casi dar luogo a composti con attività mutagenica e cancerogena. È stato così escogitato un sistema, cercando di far metabolizzare il composto *in vitro* da microsomi di ratto con cui la sostanza viene cimentata prima dell'indagine sull'effetto genotossico potenziale.

Si ricorda per *incidens* che il sistema delle colture di tessuto, in cui cellule sane possano esser trasformate in neoplastiche da parte di sostanze chimiche, ha fatto di molto progredire lo studio della carcinogenesi chimica.

Indubbiamente, metodi alternativi non avrebbero potuto consentire, da alcuna delle grandi scoperte della medicina, dalla cura di malattie infettive : conoscenza delle funzioni degli apparati organici, ai trapianti di organo.

## 2. Campi di interesse

Notevole confusione esiste circa una esatta definizione della parola «alternativa» applicata a queste metodologie. Sembra però opportuno distinguerle, risp alla sperimentazione animale, ed in rapporto a quanto detto, in alternative di:

- sostituzione (*replacement alternative*)
- riduzione (*reduction alternative*)
- di raffinamento (*refinement alternative*).

Una *alternativa di sostituzione* elimina completamente la necessità di un su animali interi. Nel secolo scorso, ciò si è verificato quando, nel 1876, Koch scò a coltivare i batteri in colture pure. Pasteur, che necessitava, per i suoi s sui vaccini, di una continua riproduzione di microrganismi, solo possibile n animali, poté gradualmente ridurre il numero di animali infettati, e da allor tecnica detta ha comportato un inimmaginabile risparmio di vite animali. In : più recenti, il *test al limulus* per individuare endotossine batteriche, respons di febbre dopo iniezioni endovenose di soluzioni contaminate, ha eliminato l piego di conigli per la prova, un tempo rigorosamente prescritta dalla F.U. pe valutazione di composti pirogeni; il test immunologico sulle urine per la dete nazione dello stato gravidico ha eliminato prima migliaia e migliaia di co sacrificati annualmente (si è calcolato circa 500.000 all'anno negli USA) e p anfibi; il controllo su placca del vaccino della febbre gialla ha sostituito la i zione intracerebrale nel topo (21).

Una *alternativa di riduzione* comporta una riduzione sostanziale del nume animali necessari per eseguire un test o gruppi di test.

Il campo sicuramente in cui l'interesse ad alternative di riduzione è più fo quello dei test di tossicità ed in particolare di tossicità acuta. La pressione dei g pi animalisti è cominciata in questo settore a partire dagli anni 70; ed in conc tanza con ciò si può affermare che da allora vi è stato un continuo affinamento o tecniche in vitro.

A tutt'oggi, nel settore tossicologico una particolare attenzione è dedicata *Dose Letale 50 (DL50)* ed al *test di Draize*, e, nel settore della produzione, agli *corpi monoclonali*.

---

(21) Al contrario, la documentazione su colture cellulari di inattivazione del virus poliomieltico utilizz vaccino alla Salk non può dare — ed in un grave episodio verificatosi negli anni '60 non ha dato — sicurez innocuità del vaccino, evidenziabile solo in scimmie trattate con cortisone per ridurre i loro poteri immunitari

La *DL50*, il cui metodo di calcolo è stato standardizzato per la valutazione della tossicità di alcuni potenti prodotti biologici di derivazione vegetale o animale estrattivi (es. digitale, insulina), è divenuto un metodo per valutare le caratteristiche tossicologiche fondamentali di una sostanza piuttosto che la specifica pericolosità ed ha anche costituito il fondamento per lo sviluppo della tossicologia come scienza. Negli anni '60 anche dal mondo scientifico furono avviate una serie di critiche al metodo. Nonostante si cominciasse a definire il concetto che una dose letale approssimata avesse la stessa utilità della *DL50*, il metodo ha consolidato la sua posizione come metodo standard per la classificazione di tossicità di molte sostanze ed ai fini regolativi.

Intorno agli anni '70, il dibattito ha raggiunto un elevato livello nel mondo scientifico della produzione ed anche politico. Alla fine, proprio da parte della stessa industria farmaceutica, si è arrivati alla proposta di:

- a) usare la *DL50* solo nei rari casi necessari;
- b) considerare che una dose letale approssimata più valutazioni quantitative rappresentano informazioni sufficienti relative alla tossicità acuta;
- c) caldeggiare una convergenza internazionale sui primi due punti.

Nel 1983 anche la *Food and Drug Administration* affermò che «non esisteva alcun ordinamento che specificasse la necessità del test della *DL50*». Tuttavia la *DL50* continua ad essere richiesta dalle autorità regolatorie ed utilizzata su piano internazionale.

Nell'ambito dei test alternativi cosiddetti di riduzione un nuovo metodo per misurare la tossicità (lo *Acute Toxic Class Method*) è stato adottato dall'OECD come seconda alternativa al test per la *DL50* convenzionale; un altro metodo (la procedura *up e down*, proposta dagli USA) è in corso di sviluppo come *OECD Test Guideline*.

Sempre negli anni '70 l'interesse dei gruppi protezionisti si è anche focalizzato sull'industria cosmetica e negli anni '80 è stata lanciata la campagna per l'abolizione del *test di Draize*.

Il test di Draize, che si basa sulla instillazione nell'occhio del coniglio di una soluzione di cui si voglia studiare l'effetto irritante (soluzione che può avere significato cosmetico o possibile fonte di contatto accidentale o occupazionale) e richiede una valutazione subiettiva della entità del reperto irritativo-infiammatorio eventualmente conseguente, ha trovato larga indicazione per possibili irritanti impiegati in lavorazioni industriali e soprattutto per prodotti dermocosmetici e detersivi per la casa conseguentemente ai gravi fenomeni di irritazione ed anche tossicità sistemica che conseguirono all'impiego di due preparazioni cosmetiche utilizzate negli USA negli anni '30, *Lash lure* e *Inecto Rapid Notax* che tra l'altro contenevano un derivato anilino e catrami.

Le maggiori critiche al test sono da imputare a:

- a) scarsa predittività della patologia oculare animale relativamente ad effetti irritanti sull'uomo;
- b) la natura soggettiva della valutazione;
- c) dubbi sulla affidabilità regolatoria.



Sono stati condotti molti studi alternativi soprattutto per focalizzare l'attenzione sulle capacità irritanti delle sostanze allo scopo di individuare una fase del meccanismo della risposta infiammatoria che potesse essere utilizzata come indicatore del potenziale irritante. Diversi test *in vitro* sono attualmente presentati come sostituti del test di Draize, riducendo il numero di animali richiesti per appieno il potenziale potere irritante di una sostanza chimica.

Per valutare oggi il grado di irritazione, non essendo stata individuata una fase specifica del meccanismo della risposta infiammatoria che possa essere utilizzata per la riduzione del potenziale irritante, sono stati adoperati il test citologico esfoliative (CAM), pervenendo alla conclusione di derivare piccole emorragie come punto finale (*end point*) piuttosto che la necrosi. Non si è raggiunto un pieno consenso circa la validazione di questi test. Attualmente il test di Draize si sta spostando, con diverse modalità applicative, o membrane animali alla cute umana *in vitro* o *in vivo*. L'impiego del test di Draize è stato ridotto di circa il 50% e si spera di poterlo eliminare dal 1990.

Un altro possibile settore di intervento per una sostanziale riduzione del numero di animali è quello degli *anticorpi monoclonali*, sperando di poter produrre anticorpi da cellule in coltura o utilizzando bioreattori, anziché da topi.

*Alternative di raffinamento* sono quelle che migliorano il disegno e l'efficienza del test, così riducendo la sofferenza o il semplice disturbo provato dal soggetto da laboratorio. Ad es. il test di Draize non viene più effettuato su soluzioni con  $\text{pH} < 2$  o  $> 11,5$  (cioè molto acidi o molto alcaline), dotate di forte potere irritante per l'occhio animale.

*È comunque indiscutibile che il concetto di metodo alternativo a se stesso come è stato definito da Russell e Burke, ha alcuni limiti.*

Il primo è quello che il concetto di metodo alternativo non può essere applicato se non esistono almeno due opzioni, che si può presupporre abbiano un valore teorico o beneficio pratico identico o sufficientemente simile. Ciò crea difficoltà ulteriore. Infatti il risultato di una ricerca scientifica (con o senza l'uso di animali) è spesso, anzi, nel settore di base, sempre, imprevedibile. Molte volte, «la scoperta» delle conoscenze è stato raggiunto magari inaspettatamente, in ambiti e dai settori specifici di interesse. *In questo senso è aprioristicamente impossibile che un approccio che non usi animali, o ne usi in quantità inferiori, possa essere alternativo.*

Da questo punto di vista pertanto il concetto delle 3R non è sempre applicabile. Lo è invece in particolare quando:

- il ricercatore conosce precisamente cosa vuole ottenere;
- il ricercatore si trova in una fase della ricerca in cui utilizzare un metodo diverso dall'animale gli garantisce comunque sicurezza di informazioni sufficienti per quelli che sono i suoi scopi.

Un esempio di questo è l'impiego dell'ingegneria genetica o delle colture cellulari per la produzione di sostanze che prima si ottenevano direttamente dagli animali.

Il secondo limite, del concetto di alternativo in accordo con le 3R, che si rileva nella applicazione dei metodi, è dovuto ai campi di interesse della ricerca scientifica e di quella biomedica in particolare. Infatti la finalità della ricerca biomedica è di contribuire in generale al miglioramento delle condizioni di vita dell'uomo e degli animali e ciò avviene in maniera rilevante con lo sviluppo, la produzione e l'utilizzo di farmaci. E' pertanto considerato utile che gli approcci terapeutici siano attentamente vagliati dalla comunità scientifica prima di accettarne l'impiego su vasta scala nell'uomo. In questo caso il problema, quindi, potrebbe divenire lo scontro etico sul fatto che sia o no morale procedere in campi così delicati come quelli che comportano la definizione di terapie per l'uomo, utilizzando di fatto direttamente l'uomo invece che gli animali.

Sempre parlando di limiti, una terza considerazione si può avanzare nel settore della riduzione del numero degli animali. Infatti non sempre tale riduzione può essere applicata, soprattutto in quei settori in cui viene accettato come etico l'utilizzo di un maggior numero di soggetti, magari a minor livello di sensibilità piuttosto che infliggere ad un ristretto numero di animali sofferenze e stress di un certo livello.

Altro problema ancora è quello della validazione dei metodi alternativi. Al di là del fatto che il sistema può richiedere l'impiego di un grande numero di animali, un metodo alternativo deve porsi sul piano metodologico con la medesima funzione euristica del metodo convenzionale; la validazione pertanto deve consentire e garantire la affidabilità del metodo nel fornire l'informazione scientifica che viene ricercata. Ma se il metodo che si vuole sostituire e viene accettato come standard (come convenzione scientifica), fosse frutto di una certificazione o meglio il risultato di una convenzione scientifica sbagliata? Con la validazione si cercherebbe invano di percorrere strade che molto difficilmente sarebbero compatibili con quelle finalità.

La validazione è la finestra attraverso cui metodi alternativi devono passare prima di essere autorizzati da agenzie internazionali — ad es. l'OECD — ed entrare nell'impiego corrente. Si tratta di un processo mediante il quale viene accertata l'idoneità di un particolare test per uno scopo specifico, avendone verificato l'affidabilità e la riproducibilità. La rilevanza e l'affidabilità del test sono stabiliti attraverso valutazioni intra- ed interlaboratori e sviluppi di database.

La validazione, un concetto semplice, si è dimostrata scientificamente impegnativa, richiedendo accurato lavoro scientifico per assicurare compatibilità di risultati da differenti laboratori come appena accennato. Per quanto riguarda *tests* di tossicità, da usare nella valutazione del rischio, occorre la più ampia garanzia di predizione nei riguardi degli animali e dell'uomo. Costosi e lenti da raggiungere sono, certo, la conoscenza dei meccanismi su cui i metodi sono basati e lo sviluppo di protocolli di lavoro realizzabili internazionalmente. La validazione di metodi alternativi in tossicologia è critica per mantenere l'integrità del processo di valutazione del rischio.

Numerosi centri si occupano, al presente, di *tests* cosiddetti alter richiedenti l'uso di animali viventi: il *John Hopkins University Center for Alternatives to Animal Testing* (CAAT) e l'*Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods*, negli USA, il *Fund for the Replacement in Medical Experiments* (FRAME) in Inghilterra, la *Japanese Society of Alternative Animal Experiments* in Giappone, il *National Center for Alternative Experiments* in Olanda ed il *Center for Documents and Validation of Alternative Animal Experiments* (ZEBET) in Germania. Relativamente a sostituti per l'oculare ed in particolare ai criteri di validazione, contributi di questi stati portati dall'*European Centre for the Validation of Alternative Methods* ed il CAAT.

L'OECD è fortemente impegnata nella validazione e nella adozione di metodi alternativi: ad esempio diversi fra quelli ricordati sono inclusi nelle linee guida dell'OECD.

Ancora, un gruppo di lavoro dell'OECD ha in corso di stesura una guida per l'esatto riconoscimento dell'armonizzazione di criteri internazionali per il riconoscimento di dolore e di disagio animale e con le sue raccomandazioni porterà ad una ulteriore diminuzione di una sofferenza non necessaria degli animali da esperimento.

### **3. Aspetti legislativi e politici**

Il Parlamento Europeo ed in particolare il suo Comitato Ambiente ha fissato come obiettivo per il 2000 la riduzione del 50% del numero degli animali in esperimenti e la fine dell'impiego degli animali nel settore cosmetico.

Il 6° emendamento della Direttiva sui Cosmetici dichiara che entro il 2000 dovrà cessare l'impiego di prodotti che utilizzino come ingredienti sostituiti sugli animali. Lo stesso emendamento indica, però, la necessità di raggiungere la data detta se gli obiettivi di rimpiazzare i metodi in uso sull'animale con metodi alternativi non saranno raggiunti. In considerazione del fatto che i test includono tossicità acuta, assorbimento percutaneo, irritazione cutanea, oculare, sensibilizzazione cutanea, tossicità sub-cronica, mutagenicità, fertilità cutanea, tossicocinetica, teratogenesi, tossicità riproduttiva, bigenerazione, cinogenicità e tossicità genetica, è improbabile che si possa disporre di una metodologia alternativa in tempi brevi.

In effetti, il rapporto annuale previsto dal 6° emendamento elaborato dalla Commissione Europea, pur esaminando i progressi raggiunti, concludendo che «nessun test di validazione prodotto nel '93 ha risultato definitivo e può avere un'influenza immediata sul 6° emendamento (stop a prodotti provati su animali)», il testo prosegue indicando come «le interessanti, ma non complete acquisizioni scientifiche confermano la non sostituibilità dei modelli animali». Nel '95 il Parlamento, prendendo atto dei piccoli progressi fatti nel raggiungere i modelli animali con metodi alternativi, ribadisce che il 1 gennaio '98 è il termine ultimo per

gli esperimenti su animali». Il termine è stato usato in modo improprio in quanto il rapporto si riferisce soltanto ai *tests* di sicurezza («*safety*») delle componenti dei cosmetici.

Riguardo alla situazione nazionale, e relativamente al recepimento della direttiva europea attraverso il D.L.vo 116/92, è da sottolineare che la normativa indica che i *tests* senza animali devono essere condotti quando possibile e che è necessario dedicare attenzione ed energie a sviluppare e validare questi metodi. La stessa legge assegna un ruolo fondamentale all'Istituto Superiore di Sanità. In particolare il comma 1° dell'art.16 del D.L.vo 116/92 prevede che:

«Al fine di evitare inutili ripetizioni degli esperimenti destinati ad ottemperare a disposizioni legislative e a disposizioni comunitarie relative alla salute o alla sicurezza, il Ministro della Sanità, tramite l'Istituto Superiore di Sanità secondo quanto previsto all'art. 9 della legge 23 dicembre 1978, n. 833:

- a) considera, per quanto possibile, validi i dati risultanti dagli esperimenti eseguiti nel territorio di altro Stato membro a meno che non siano necessarie ulteriori prove per proteggere la salute pubblica e la sicurezza;
- b) adotta, come metodi ufficiali, quelli che comportano l'impiego di un sempre minor numero di animali come specie e come categorie.
- c) adotta, avvalendosi secondo le rispettive competenze dell'Istituto Superiore di Sanità e della Direzione generale dei servizi veterinari, metodi alternativi per l'ottimizzazione dell'impiego degli animali.

#### 4. Riflessioni riepilogative

Molti progressi sono stati fatti nel dibattito sui metodi alternativi, soprattutto nel settore tossicologico in cui si sta radicando la convinzione che nuovi metodi *in vitro* abbiano un senso dal punto di vista scientifico e da quello di completezza della valutazione del rischio. Del resto anche la ricerca su nuove tecnologie animali (es. animali transgenici) va nella direzione di cercare di ridurre il numero generale degli animali utilizzati. Si osservano anche diverse iniziative della tecnologia burocratizzata, settore in cui sono state ridotte *ope legis* le quantità di animali da utilizzare nei saggi.

Meno entusiasmo e meno interesse si mostra per il concetto delle 3R al di fuori dei settori tossicologico e farmacologico.

Il problema è comunque quello di pensare in modo diverso agli aspetti metodologici. Esistono comunque obiettivi su cui poter orientare l'interesse specie della ricerca di base quali: la produzione di monoclonali, la previsione dei rischi ambientali la formazione e l'addestramento. Nel settore della validazione, è necessario associare la necessità di lavorare con criteri che consentano la riproducibilità ed il riconoscimento internazionale dei metodi; è inoltre necessario lavorare secondo standard di accreditamento e perfezionamento dei metodi «*step by step*» prima della validazione (normale) e/o finale.

È comunque necessario sottolineare che:

1) l'interfaccia tra settore scientifico, legislativo e politico deve essere aperta e seria;

2) se il problema della validazione dei metodi si presentasse più di quanto previsto, questo sarebbe un motivo per incrementare gli sforzi e le risorse e non per reiterare dogmi di riduzione delle attività sperimentali che hanno la possibilità di essere scientificamente sostenuti.

L'obiettivo che ci si deve prefiggere è che un metodo sia realmente e cioè migliore relativamente al problema scientifico, metodologico o tecnico.

Poiché la ricerca scientifica e biomedica non va intesa come una attività in compartimenti stagni ed in ambiti separati, è pertanto necessaria una forte intensificazione degli scambi informativi ed una rigorosa analisi statistica dei risultati. L'attenzione alle tecniche alternative porterà vantaggi alla scienza ed alla salute umana (attraverso il miglioramento delle tecniche) e potrà ridurre l'uso degli animali nei laboratori di ricerca.

Unanime potrebbe essere l'affermazione che studi a scarso rischio per gli animali, ma inutili, debbano cessare e studi anche con un impatto negativo per gli animali debbano essere continuati in considerazione dei loro potenziali benefici.

Parlare di metodi alternativi in senso lato può rappresentare uno stimolo al dibattito scientifico ed etico, ma tenendosi lontani dalla implicazione di un uso degli animali nella ricerca sia nocivo e che possa essere a malapena tollerato tale uso è assolutamente necessario.

Rimuovendo le ideologie dal dibattito, diverrebbe chiaro che la scienza è molto più da guadagnare che da perdere incorporando il concetto di alternanza di un approccio coordinato allo sviluppo, la revisione e l'implementazione di nuove tecniche di ricerca in biomedicina.

## V. LA NORMATIVA EUROPEA ED ITALIANA SULLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE: NOTAZIONI CRITICHE E VALUTAZIONI BIOETICHE

### I. Note preliminari

La evoluzione cui la normativa sulla sperimentazione animale è andata incontro in Europa, ha interessato, con qualche ritardo, anche l'Italia, che ha recepito con D.L.vo 27 gennaio 1992, n.116 (in materia di protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali e ad altri fini scientifici) la direttiva 86/609/CEE.

Dal complesso della recente normativa risulta che:

- a) la utilizzazione di animali negli esperimenti scientifici, oltre alla generale finalità di cui all'art.1 della legge 12 giugno 1931, n.924 (modif. con legge 10 maggio 1941, n.6115), è consentita solo (art.3 D.L. n.116/1992) per garantire la efficienza e la sicurezza di prodotti diretti a salvaguardare o ripristinare le condizioni patologiche dell'uomo e degli esseri viventi del mondo animale e vegetale e/o a proteggere l'ambiente naturale nell'interesse della salute dell'uomo e degli animali;
- b) le attività connesse all'utilizzo degli animali vivi con finalità sperimentali e/o scientifiche non possono prescindere dallo scopo di tutelarne il benessere e di evitare o limitare «al minimo possibile» il dolore, la sofferenza, la angoscia, i danni temporanei o durevoli che possono prodursi nel corso di talune sperimentazioni;
- c) l'attività sperimentale è subordinata al rispetto di procedure tecnologiche e di condotte (*attitudini*) professionali che si esplicano dall'allevamento, dalla commercializzazione e dal mantenimento dell'animale sino alla sperimentazione in senso stretto;
- d) la utilizzazione di animali a fini sperimentali deve essere autorizzata dall'autorità sanitaria competente (ministeriale);
- e) il fine etico-giuridico della norma risiede nel contenimento (*riduzione*) I) degli esperimenti, II) del numero di animali utilizzati, III) delle sofferenze indotte nell'animale;
- f) ogni proposito e protocollo di ricerca deve essere proceduto dalla dimostrazione che non è possibile ricorrere ad altri metodi scientificamente

- convalidati ed esperibili senza la utilizzazione di animali e in caso di *impossibile* ricorso ad altri metodi, dalla documentazione delle procedure e dell'inevitabile ricorso ad una determinata specie animale;
- g) ogni attività sperimentale deve essere perseguita con procedure che evitino sprechi, ripetizioni e sofferenze riferibili alla inadeguatezza del modello sperimentale prescelto;
  - h) ogni attività sperimentale deve essere garantita da professionisti, strutture adeguate;
  - i) la professionalità dei ricercatori o degli operatori di diverso livello deve essere oggetto di *autocontrollo* persino nella subordinazione gerarchica possibile dello stabilimento;
  - l) quest'ultimo deve essere dotato di esperienza e deve accettare l'autocontrollo sanitario da parte di un medico veterinario preposto;
  - m) non possono essere impiegati *animali tutelati*: e segnatamente quelli appartenenti a specie in estinzione (legge 19 dicembre 1975 che ratifica la Convenzione di Washington) ovvero minacciate (reg. CEE 3626/82);
  - n) sono altresì esclusi i cani, i gatti, i primati non umani.

Rinviando al D.L.vo 116/1992 nonché alle linee di indirizzo per la sperimentazione e la tutela degli animali allegate al decreto stesso e ad una circolare ministeriale del 22 aprile 1994, riepilogativa anche di altre precedenti per tutte le discipline prescrites e procedure d'indole tecnico-amministrativa e sanitaria, si osserva che, in considerazione del fatto che la sperimentazione sugli animali, è opportuno considerare e ineriscono la sperimentazione sugli animali, è opportuno considerare e ineriscono le discusse questioni d'indole interpretativa e segnatamente:

- I) una trasposizione peggiorativa di senso restrittivo dell'art. 1 della direttiva CEE (86/609 del 24 novembre 1986) a differenza di quanto più semplicemente previsto per altre direttive quale quella relativa alla sperimentazione sui farmaci sull'uomo;
- II) la unilaterale finalità della norma (art.1) diretta a disciplinare l'uso degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici, con riconoscimento delle legittime e inarrestabili esigenze di ricerca scientifica quando soprattutto diretto alla tutela della salute pubblica;
- III) la accezione ambigua e criptica della qualifica (elaborata a fini) di *animale*, estesa a qualsiasi vertebrato vivo non umano, comprese le forme larvali autonome capaci di riprodursi a escissione, oltre alle forme fetali o embrionali;
- IV) la definizione di *sperimento* spostata unicamente e solo su quella di «dolore, sofferenza, angoscia o danni temporanei», ritenuta essenziale, fatale e connaturata ad ogni attività sperimentale di «dolore, sofferenza, angoscia o danni temporanei» compresa qualsiasi azione che intende o possa determinare il dolore di un animale in queste condizioni»;

- VI) la previsione della uccisione dell'animale con *metodi umanitari*;
- VII) l'accanimento classificatorio in tema di persone competenti (a svolgere esperimenti) e di strutture (stabilimenti di allevamento, stabilimenti fornitori, stabilimenti utilizzatori);
- VIII) la possibilità di obiezione di coscienza alla sperimentazione animale (legge 12 ottobre 1993, n. 413);
- IX) l'accanimento normativo su allevamenti, stabulazioni, ecc.

Alcuni dei predetti punti impongono peraltro una ulteriore analisi, cui sembra necessario il contributo di biologi (zoologi), sociologi, filosofi, giuristi, in ordine alle scelte legislative sulla qualifica ad es. di animale da esperimento, sul concetto di sofferenza, sulla generale ispirazione della norma, sulla tutela dell'ambiente, ecc.. Le osservazioni che seguono sono pertanto parziali in quanto non sorrette da premesse epistemologiche e inerenti solo ad alcuni aspetti del problema.

## 2. L'esperimento e la protezione degli animali

Il comma 3 dell'art.4 del D. L.vo. 116/1992 per: «tutti gli esperimenti devono essere effettuati sotto anestesia generale o locale», si adegua all'art.8 della normativa CEE, che peraltro ha una formulazione più estesa e chiara (vedasi tabella 11) e ribadisce l'esigenza che tutti gli esperimenti non possono prescindere dalla anestesia, sia essa totale o locale, prevedendo, peraltro, i casi in cui tale pratica non si applica: quando, cioè, l'anestesia sia per l'animale più traumatica dell'esperimento stesso o sia incompatibile con il fine dell'esperimento. Essa può essere allora evitata purché vengano adottate appropriate misure legislative e/o amministrative per garantire che nessun esperimento del genere sia effettuato senza necessità. L'art.8 di matrice europea continua sottolineando che l'anestesia dovrebbe essere utilizzata nel caso di gravi lesioni che possano causare un forte dolore e apoditticamente afferma che qualora l'anestesia non sia possibile, è necessario ricorrere ad analgesici o ad altri mezzi adeguati a ridurre il dolore, la sofferenza, l'angoscia o il danno dell'animale. Al fine di rispondere alla direttiva europea, il decreto legislativo in questione ha analogamente previsto, all'art. 9, alcune condizioni derogatorie tra le quali la possibilità di effettuazione di un esperimento senza anestesia secondo gli stessi criteri dell'art. 8 delle direttive CEE (che non vengono ripresi), ma ponendo come ulteriore limite la autorizzazione da parte del Ministero della Sanità.

Sia le direttive CEE, sia il decreto legislativo, definiscono (entrambi all'art.2) il significato di *esperimento* in maniera quasi identica e cioè come «l'impiego di un animale a fini sperimentali o altri fini scientifici che possono causare dolore, sofferenza, angoscia o danni durevoli...; l'eliminazione del dolore, della sofferenza, dell'angoscia o dei danni durevoli, grazie alla corretta applicazione di un anestetico, di un analgesico o di altri metodi, non pone l'utilizzazione di un animale al di fuori dell'ambito di questa definizione...».

Come si evince dal confronto delle disposizioni delle due normative, il decreto del 27 gennaio 1992 in luogo di ricalcare le direttive CEE per quanto riguarda



l'effettuazione di esperimenti sotto anestesia, ove si verificano le condizioni quali un esperimento debba essere effettuato senza questa (previsto in deroga comma 3 dell'art. 4), prescrive una preliminare esplicita richiesta al Ministero Sanità che provvederà «in tempi brevi» a concedere l'autorizzazione necessaria.

Ne risulta altresì una evidente disarmonia fra i commi 3 e 4 dell'art. 4, rispettivamente prescrivono l'anestesia e la irripetibilità nello stesso animale (esperimenti dolorosi) per cui la probabile chiave di lettura del secondo comma è quella di riferirlo al caso in cui sia stata concessa l'eventuale autorizzazione da parte del Ministero ad effettuare l'esperimento senza anestesia. In tal caso, venendo meno l'anestesia generale ed essendo gli analgesici (ammessi dal comma 3 dell'art. 9) capaci di ridurre, ma non di eliminare il dolore, la sofferenza e l'angoscia dell'animale, l'animale stesso non potrà essere utilizzato più di una volta, con impossibilità di conferma sperimentale.

In merito all'argomento in questione è appena il caso di sottolineare che il dolore e la sofferenza inflitti all'animale durante l'esperimento sono un aspetto fondamentale sul quale l'ambiente scientifico e le autorità hanno posto la loro attenzione in maniera sempre meno coordinata. Valga in proposito ricordare il documento sulla Sperimentazione animale della Commissione di Bioetica del CNR, del quale auspica una sempre più qualificata «*animal care*» nella organizzazione dei programmi di ricerca propri di qualsiasi istituzione in cui venga praticata la sperimentazione sugli animali, e propone molto correttamente l'istituzione di Comitati di «*animal care*» così come già accade negli USA e in Canada (*Institutional animal care and use committees* - IACUC). Questi dovrebbero essere affiancati da un Comitato etico composto da membri non appartenenti all'istituto che effettua la sperimentazione. Tra le funzioni essenziali di tali Comitati, non a caso, il documento sottolinea la «revisione delle procedure sperimentali» al fine specifico di controllare la validità degli esperimenti, il grado di stress e di sofferenza per l'animale e di indicare la necessità di usare l'anestesia e/o le modalità eutanasiche.

Inoltre tra le regolamentazioni specifiche per la conduzione di esperimenti un programma di «*animal care*» dovrebbe prendere in considerazione sono citati nel documento del CNR le «*Directive per procedure che comportano dolore e richiedono analgesia e anestesia*» (Morton e Griffiths, 1985; UFAW, 1989) riguardanti le competenze richieste ai ricercatori, i quali devono essere in grado di riconoscere i segni di sofferenza negli animali e di adottare, con professionalità, tutte le iniziative necessarie per prevenire e minimizzare il dolore.

Il tema della sofferenza animale non può essere né sottovalutato né trattato; le linee guida menzionate possono essere di valido ausilio nella ricerca sperimentale sugli animali, tuttavia il ricercatore, nel momento in cui i principi vengono tradotti in norme (come è avvenuto in Italia), si trova a constatare grandemente limitata la sua possibilità di lavoro come sperimentatore. Si è preferita infatti la via del controllo burocratico piuttosto che quella della responsabilizzazione bioetica. Il modello autorizzativo che nei paesi più evoluti è affidato a comitati etici è in uso in Italia, dove, a differenza di quanto previsto per la sperimentazione animale, si preferisce largamente un sistema di tipo burocratico-repressivo.

### 3. La sperimentazione e le strutture

Il D.L.vo 116/1992 pone giustamente e puntigliosamente l'accento sulla necessità di preparazione scientifica adeguata in coloro che eseguono l'esperimento e sulla attribuzione agli stessi della responsabilità dell'esperimento stesso.

La direttiva CEE affermava (art.7 comma 1) che «gli esperimenti possono essere effettuati soltanto da persone competenti autorizzate e sotto la diretta responsabilità di tali persone...» ed inoltre (art.14): «Le persone che effettuano esperimenti o vi prendano parte e le persone che si occupano direttamente o con compiti di controllo di animali utilizzati in esperimenti devono avere un'istruzione e una formazione adeguata. In particolare, le persone che eseguono gli esperimenti o ne hanno la supervisione devono avere una formazione scientifica attinente alle attività sperimentali...». Il DL 116/92 ha individuato specifici diplomi di laurea, cui è seguita una polemica pluriennale per quelli per diverso tempo esclusi (ad es. laurea in Farmacia e Chimica e Tecnologie Farmaceutiche). Assai più incisivamente operano in quest'ambito le *linee guide: Good Laboratory Practice (GPL)*, adottate negli USA nel 1976 al fine di sanare una serie di carenze che vanno dalla negligenza all'occultamento di dati, dalla scarsa professionalità al mancato rispetto dei protocolli. Le GPL hanno in effetti introdotto un processo organizzativo secondo il quale gli studi vengono pianificati, condotti, controllati, registrati e relazionati secondo regole che non entrano peraltro nel merito della scientificità dei test adottati.

Anche la CEE ha emanato varie direttive sulla *Good Laboratory Practice*, talune delle quali sono state recepite nel nostro Paese; ma la specifica direttiva CEE 86/609 non riguarda in maniera diretta la GPL, in quanto propone piuttosto direttive in materia di sperimentazione animale, che perseguono lo scopo di stabilire una serie di dettagli operativi su come condurre un esperimento e su quando è necessario eseguire un *test*, senza considerare che esse sono soggette a revisioni frequenti proprio perché entrano nel merito della scientificità, della conduzione e delle scelte delle prove sperimentali e che pertanto dovevano esulare da un testo di legge. Ben più utile, al fine di chiarire i concetti di preparazione scientifica e di responsabilità professionale sarebbe stato il riferimento ad alcuni ruoli e responsabilità fondamentali intorno ai quali ruota l'operatività delle GPL: tra essi, il primo ruolo fondamentale è quello della «*direzione dei laboratori*» la quale ha il compito di garantire che le strutture, il personale, le apparecchiature e i metodi usati rispondendo a quanto richiesto dalle norme in vigore. A tal fine possono essere nominati uno o più responsabili per la conduzione degli studi, il *direttore dello studio*, ed eventualmente una *unità per il controllo di qualità*; un altro ruolo è appunto quello del *direttore dello studio*, il quale è responsabile dell'esecuzione di quel particolare protocollo, nonché dell'interpretazione e dell'analisi dei risultati.

Nel D.L.vo del 27 gennaio 1992 viene stabilito, ai commi 5, 6 e 7 dell'art.4, quale sia, in base al titolo di studio, il personale competente ad eseguire gli esperimenti in grado di assumerne la diretta responsabilità individuando, come detto, specifici diplomi di laurea inesistenti nella direttiva CEE (tabella 11); viene inoltre precisata l'esigenza di istruzione e di formazione adeguata in chi effettua direttamente esperimenti o si occupa di animali ed in particolare viene sottolineato che la

persona esecutrice dell'esperimento deve essere in possesso di una scientifica attinente alle attività sperimentali di sua competenza, dimostrandosi autorità competente di aver raggiunto un sufficiente livello di formazione vedendo una elasticità nella funzione dell'*équipe*.

Stabilendo il tipo di istruzione e di formazione del personale ai sensi del D. L.vo 116/1992 precisa che: coloro che eseguono esperimenti lo devono fare direttamente e sotto la loro diretta responsabilità (art. 4 comma 5) e che devono individuare (*sic!*) le persone responsabili dell'assistenza degli animali e dell'equipaggiamento delle attrezzature (art. 12 comma 3).

#### 4. Le sanzioni

Poiché il decreto legislativo disciplina le eventuali sanzioni per la violazione dei vari articoli, prevedendo sanzioni pecunarie e amministrative di non lieve entità, in particolare, per la violazione dell'art. 4 comma 3, la punibilità ai sensi del c.p., oltretutto la sanzione amministrativa, il problema della responsabilità alla violazione delle disposizioni in esame non sembra da sottovalutare.

Il riferimento all'art. 727 c.p. determina una forzatura interpretativa in merito di «incrudelimento verso animali» in connessione con l'eventualità di esperimenti effettuati senza anestesia. La violazione dell'art. 4 comma 3 comporta anche la sanzione amministrativa, poiché, come appare chiaro dalla formulazione del comma 8 del medesimo articolo, «le violazioni... sono punite dall'art. 727 C.P., oltre che con la sanzione amministrativa...».

In termini ponderali è senza dubbio più grave la violazione del codice penale, mentre in termini di esborso pecuniario è ben più pesante la sanzione amministrativa espressamente prevista per questo particolare caso, diversamente da quanto è previsto dall'art. 727 c.p. che ha una portata applicativa ben più ampia del decreto in esame.

In caso di esperimento in violazione delle norme sull'anestesia degli animali, sempreché non sia stata richiesta l'autorizzazione dal Ministero della Sanità stabilito dall'art. 9, i responsabili possono essere condannati sia al pagamento dell'ammenda prevista dall'art. 727 c.p., per la quale potrà essere fatta comunicazione secondo l'art. 162 c.p., sia al pagamento della sanzione amministrativa di base all'art. 24 della legge 689 si versa nell'ipotesi di «connessione obbligatoria con un reato» per cui è competente per entrambi i giudizi, il pretore.

Dato che si opera in ambito penalistico, l'imputazione di cui all'art. 727 c.p. riguarderà colui o coloro che direttamente possono essere ritenuti colpevoli della violazione dell'esperimento in violazione della norma del decreto (eventuale omissione o colpa), ma ciò non esclude che il Direttore dell'Istituto o Dipartimento estraneo all'esperimento in questione, possa essere accusato di omissione laddove sia possibile provarne la colpa (*culpa in vigilando*). È opportuno considerare le circostanze realizzate dalla nuova normativa, che il Direttore deve prendere in considerazione per poter comprovare in seguito il proprio sforzo di diligenza, emanare provvedimenti e sorvegliare i protocolli allo scopo di rendere operante la disciplina in materia di responsabilizzare direttamente il personale ricercatore.

In definitiva, le nuove norme estendono la punibilità degli atti di crudeltà sugli animali e soprattutto focalizzano la esigenza della anestesia. Esse suonano come deterrente e come richiamo alla parsimonia sperimentale, che vuol dire limitazione all'essenziale, al veramente utile (ma chi può dirlo?) al progresso scientifico ed alla valutazione della sicurezza dei nuovi farmaci.

## 5. L'obiezione di coscienza

La previsione legislativa (l. 12 ottobre 1993 n. 413) prevede la obiezione di coscienza da parte di medici, ricercatori, personale sanitario laureato, tecnico e infermieristico e persino di studenti universitari nei confronti di *ogni atto connesso con la sperimentazione animale*. Ne deriva che le Università e ogni altro ente o istituto di ricerca pubblica o privato devono comunicare ai propri dipendenti o studenti, che è loro facoltà non «prendere parte direttamente alle attività ed agli interventi specificamente e necessariamente diretti alla sperimentazione animale» senza, per questo, subirne conseguenze sfavorevoli in caso di rifiuto.

A parte alcune futili previsioni (art. 4) come l'obbligo di impiego dei dipendenti obiettori «in attività diverse da quelle che prevedono la sperimentazione animale, conservando (loro) medesima qualifica e medesimo trattamento economico», e l'esonero degli studenti obiettori dalla «frequenza alle esercitazioni di laboratorio in cui è prevista la sperimentazione animale», e l'invito perentorio ad adottare «modalità di insegnamento che non prevedono attività o interventi sperimentali per il superamento dell'esame», la obiezione di coscienza è prevista in maniera sostanzialmente declamatoria, come dimostra il fatto che nulla è previsto in tal senso nel quadro delle norme (anche etico-deontologiche) che riguardano la sperimentazione sull'uomo.

## 6. Il modello nordamericano

Nel Nordamerica (Canada, USA), la disciplina e la responsabilità per la cura e l'impiego di animali da esperimento si articolano su due livelli: il livello nazionale (A), il livello locale (B). A. In Canada opera, a *latere* del Consiglio Nazionale per le Ricerche (NCR) il Consiglio Canadese per la «cura» (*care*) degli animali (CCAC) con i compiti di: a) procurare e produrre animali da esperimento; b) facilitare la buona cura degli animali da esperimento; c) esercitare il controllo sulle sperimentazioni che coinvolgono animali.

Il primo atto del CCAC (1961) è stato quello di emanare una guida al trattamento e all'uso degli animali da esperimento, la cui ultima edizione risale al 1995 (*Guide to the care and use of experimental animals*, CCAS). Vi sono stabiliti gli obblighi di:

- a) provvedere buona cura e trattamento «umano» per gli animali;
- b) minimizzarne il dolore e la sofferenza;
- c) impedirne impieghi futili.

Tutte le principali organizzazioni statali e private di ricerca ad CCAC, ivi comprese le Università.

Le attività del CCAC consistono in I) programmazione, II) incontri e panel, III) preparazione d'ispezioni ai siti di ricerca previa acquisizione su: organizzazione amministrativa, personale adibito, stabulazione degli animali, IV) incontri con i responsabili locali, V) preparazione di erogazione di sanzioni che consistano essenzialmente nella riduzione o n mento dei fondi di ricerca. Il tutto nel rispetto delle leggi nazionali e provin tezione degli animali. La situazione è analoga nel Regno Unito e negli US

In Canada, la responsabilità locale è affidata ad un AAC (*An Committee*) operante in ogni stabilimento di ricerca. Gli AAC istituti obbligatori, operano sotto la responsabilità del massimo rappresent Istituzione (Presidente, Rettore, ecc.). L'AAC è composto dal ricercatore p o più esperto, da un veterinario specializzato, da un estraneo alla speriu animale, da almeno una persona che rappresenta gli interessi della Possono essere cooptate altre persone esperte del protocollo volta a volta

L'AAC ha il potere di *fermare* ogni procedura non indispensabile e arrecare, senza obiettiva necessità, dolore all'animale, *bloccare* ogni impi mali diverso o superiore a quello preventivato, *imporre* la uccisione di preda a dolore non altrimenti superabile.

L'ACC istituzionale ha la responsabilità di *assicurarsi* che nessun. ra sperimentale su animali sia esperita senza preventiva autorizzazione, re che i protocolli contengano tutte le iscrizioni e le assicurazioni rac dalle linee-guida nazionali, *esser posto al corrente* di ogni modificazione collo, *rivedere* tutti i protocolli a un anno di distanza della approvazione re informazioni sul trattamento degli animali, *assicurarsi* che tutti i siano al corrente delle linee-guida nazionali, *intervenire* sulla cura deg *stabilire* opportuni provvedimenti per diminuirne la sofferenza, *impostar* al personale per garantirne la cultura, la coscienziosità, il buon garbo r gli animali.

In definitiva, nel mondo anglosassone, allo Stato è riservato il pot grammmazione, di promozione culturale, di controllo, di accreditamento de ra mentre il potere autorizzativo delle ricerche, protettivo dell'incivile usc mali, interdittivo nei confronti dei trasgressori e propositivo di sanzioni che) è devoluto alla struttura di ricerca che responsabilmente lo svolge p di una Commissione (tecnico-bioetica) *ad hoc*. Il contrario dunque di qu ne in Italia; ove, occorre insistervi ancora, i tempi sono maturi per pi orientamenti, almeno sotto il profilo etico-giuridico e deontologico.

## 7. Conclusioni

Per concludere, relativamente ad una normativa sulla sperimentazio dica nell'animale che appare piuttosto farragginosa, sembra maturo il tem realisticamente revisione che tenga conto della fondamentale esigenza di un co

fronto tra valori, ispirato ai fondamentali principi del rapporto tra scienza ed etica che la particolare attività di ricerca richiama in maniera emblematica. Le soluzioni restrittive adottate in Italia, al seguito della direttiva europea, che non era destinata a trasferirsi *sic et simpliciter* in norme giuridiche, ma solo ad ispirare una legge seria ed applicabile, meritano una rielaborazione che, accanto alle esigenze della protezione dell'animale, tenga in debito e logico conto le ansie del mondo scientifico per la tutela dell'ambiente e della salute dell'uomo, nel rispetto d'ogni essere vivente.

Tali garanzie più che da prescrizioni apodittiche possono nella realtà operativa essere offerte da un diverso impegno d'indole bioetica, sulla scorta di sistemi e linee guida altrove positivamente operanti.

**TABELLA 11. - Sperimentazione animale: esemplificazioni di argomenti  
sui quali la direttiva 86/609/CEE risulta meno restrittiva  
del decreto legislativo 116/92**

*Direttiva 86/609/CEE*

*Decreto Legislativo 116/92*

---

**1) Notifiche ed autorizzazioni**

L'art. 12 prevede la sola notifica preventiva degli esperimenti e la autorizzazione solo nei casi in cui l'esperimento comporti forte dolore

L'art. 8 prevede specifici casi nei quali l'autorizzazione è necessaria (primati non umani, cani, gatti)

---

**2) Requisiti professionali**

L'art. 14 prevede che le persone che effettuano esperimenti devono avere un'istruzione e formazione adeguate

L'art. 4 ha individuato specifici diplomi di laurea (medicina e chirurgia, veterinaria, biologia, scienze naturali)

---

**3) Medico Veterinario**

L'art. 9 prevede che le decisioni riguardanti se l'animale debba essere mantenuto in vita dopo l'esperimento devono essere prese da una persona competente, preferibilmente un veterinario

L'art. 6 dispone che tali funzioni siano espletate da un medico veterinario

---

**4) Anestesia**

L'art. 8 disciplina i casi in cui gli esperimenti possono essere effettuati senza anestesia

L'art. 9 prevede che per l'effettuazione degli esperimenti senza anestesia è necessaria l'autorizzazione del Ministero della Sanità

---

## BIBLIOGRAFIA

- AALAS, *AALAS Policy on the Human Care and Use of Laboratory Animals*. Animal Science, 41: 192, 1991.
- ALIAPOULIOS MA, GOLDHABER P, MUNSON PL., *Thyrocalcitonin inhibition of bor induced by parathyroid hormone in tissue culture*. Science, 151: 330-331, *Alternativen zu Tierexperimenten* (1-14 anni: 1983-1997), Fotorotar AC Switzerland.
- ANIMAL RESEARCH, *The Search for life saving answers*, Dept. of Health and Hum Public Health Service, DH HS Publication No (ADM) 92-1771, National Mental Health, 1991, reprinted 1992, Rockville MD20857, U.S.A.
- BAGGOT L.D., *Some aspect of veterinary pharmacology*. In: B.E. Katzung (ed.) *Biological pharmacology 5a ed.*, Norwalk, Prentice Hall International, 1992.
- BARNARD N.D., KAUFMAN S.R., *Pro e contro la sperimentazione animale. Dipendendibile*. Le Scienze, 30: 82-84, 1997.
- BARNI M., BARTORELLI C., BOMPIANI A., CALONACCI V., CAPASSO R., CARPI DE CERRUTI P., DEGAN C., FRECIO A., FEBI B., FIANDROTTI F., GARATTINI S., MANCINELLI SCOTTI P., MANTOVANI A., MONACO V., MURATORE A., PREZIOSI P., ROSSANDA M., SALVATORELLI F., TAMINO G.: contributi in: «*nella ricerca biomedica*», Documento Società Italiana di Scienze Farmaceutiche (SISF), Milano, n. 21, 1985.
- BARNI M., *Gli animali nella ricerca biomedica*. Riv. It. Med. Leg., 7: 705-712, 1990.
- BATESON P., *When to experiment on animals*. New Scientist, 20 febbraio 1986, p. 14.
- BATTAGLIA L., *La sperimentazione animale; Problemi e prospettive in: La bioetica ni morali e politiche per il futuro dell'Uomo*, Atti del Convegno, Roma, 2 p. 149-169, 1990.
- BENTHAM J., *Introduction to the Principles of Morales and Legislation*. (J.H. Burrows and J. Hart eds.) Methuen, London, New York 1982, cap. XVII, sez. 1; «*The duty which the rest of the animal creation may acquire those rights which never been withholden from them but by the hand of tyranny*».
- BERLINGUER G. e contributi di altri: *Bioetica di un conflitto*, Sapere, 56: 5-54, 1990.
- BERNSTEIN S.L., *Animal rights activists distort issues*. J. amer. med. Ass., 261: 78-80, 1989.
- BIOLOGICAL COUNCIL: *Guidelines on the Use of Living Animals in Scientific Investigation*.
- BONICA J.J., *Pain, research and therapy: history, current status and future goal*. Short, A. van Poznach (eds). *Animal Pain*, Churchill Livingstone, New York, 1992, pp. 1-29.
- BOTTIG J.H. (ed.), *Animal experimentation and the future of medical research*. Philadelphia, London e Chapel Hill, 1992.

- BOTTIG J.H. MORRISON A.R., *Pro e contro la sperimentazione animale. Fondamentale per la medicina*. Le Scienze, 30: 85-87, 1997.
- BROOM D.M., JOHNSON K.G., *Stress and Animal Welfare*, Chapman & Hall, London-New York, 1994.
- BROVEDANI E., *Animali transgenici. Aspetti scientifico-tecnici, etici e giuridici*. Aggiornamenti sociali 6/1993, pp. 459-480.
- CALLICOTT J.B., *Animal Liberation and Environmental Ethics: Back Together Again*, in «Between the Species», 4, 169, 1988.
- CARE A.D., *Secretion of thyrocalcitonin*. Nature, 205: 1289-1291, 1965.
- CARPI DE RESMINI A., ANGELETTI P., ANGELICI R., BIGNAMI G., D'AMORE A., SARGENTINI A.D., DE LEONI F., DONELLI G., LONGO V., BUCCI ORFEI A., PARENTE A., CARTONI C.R., RAVAIOLI L., ZAMPIERI A.: *Sul problema della sperimentazione animale - Rapporto del Gruppo di studio sulla sperimentazione animale*. Ann. Ist. Sup. Sanità, 9, parte I, 9-60, 1973.
- CASSANO F., *Approssimazione. Esercizi di esperienza dell'altro*. Il Mulino, Bologna, 1988.
- CASTIGNONE S. (a cura di), *I diritti degli animali*, Il Mulino, Bologna, 1988.
- CCAC: *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*, Ottawa, Canadian Council on Animal Care, 1993.
- CCAC: *Social and Behavioral Requirements of Experimental Animals* (SBREA), Ottawa, Canadian Council on Animal Care, 1991.
- CNR, Commissione di Bioetica: *Documento sulla sperimentazione animale*, Ufficio Pubblicazioni e Informazioni Scientifiche del CNR, Roma, 1992.
- COHEN C., *The case for the use of animals in biomedical research*. N. Engl. J. Med., 315: 865, 1986.
- Comitato Nazionale per la Bioetica: *La sperimentazione dei farmaci*, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'informazione e l'editoria, 17 novembre 1992, Ist. Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma.
- CONTREPOIS A., *Expérimentation animale: de l'indifférence au droit*. La Recherche, 24: 1180-1188, 1993.
- COPP D.H., CAMERON E.C., CHENEY B.A., DAVIDSON A.G.F., HENZE K.G., *Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium*. Endocrinology, 70: 638-649, 1962.
- COPP D.H., COCKCROFT D.W., KEUTH Y., *Calcitonin from the ultimobranchial glands from dogfish and chickens*. Science, 158: 924-926, 1967.
- Council of Scientific Affairs: Animals in research*, J. amer. med. Ass., 261: 3602-3606, 1989.
- CROCE P., *Vivisezione o scienza: una scelta*. 5a edizione, Movimento nazionale ecologico. *Una di Ebe dalle Fabbriche*, S. Piero a Sieve (FI), 1992.
- D'AGOSTINO F., *I diritti degli animali*, Riv. internaz. di filosofia del diritto 71, p. 87, 1994.
- DE GRAAF REGNERIUS, *De succo pancreatico*, 1671.
- DEL TACCA M. (ed.), *L'etica della ricerca biomedica*, La Nuova Italia Scientifica, Roma, 1997.
- DELL'ERBA A., DI VELLA G., *Aspetti deontologici e normativi della sperimentazione animale*, Riv. It. Med. Leg. 18: 725-736, 1996.
- DESCARTES R., *Discorso sul metodo*, in «Opere», Laterza, Roma-Bari, 1967.



- (ed.) *Il Parlamento vuol cacciare la Scienza*. *Tempo Medico* 27: 48, 1985.
- (ed.) *L'animale da esperimento irrinunciabile protagonista del progresso biomedico*. *Tempo Medico* 14: 38-43, 1972.
- EEC Directive 86/609 (24.11.1986): *European Convention for the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*.
- (The New) *Encyclopedia Britannica* (Nobel Prizes Winners), vol. 8, Encyclopedic Inc., The University of Chicago, 15th ed., 1986, pp. 740. Per i successi nel periodo 1987-1996, Year Book of the year della stessa Enciclopedia.
- FONDA D., *Anestesia ed analgesia negli animali da laboratorio*. In G. Scalvini, (eds.), *Modelli sperimentali nella ricerca biomedica: aspetti tecnici e sociologici*. Goliardica Pavese, Pavia, 1994, pp. 171-189.
- FOX KELLER E., *Sul genere e la scienza*, Garzanti, Milano 1987.
- FRAIZER J.M., GOLBERG A.M., *Alternative to and reduction of animal use in research, education and testing*, «ATLA» 18: 65-74, 1990.
- FRIEDMAN J., RAISZ L.G., *Thyrocalcitonin: Inhibitor of bone resorption in tissue culture*. *Science*, 150: 1465-1467, 1965.
- GARATTINI S., GUAITANI A., JORI A., *Animal use at a Milan Research Institute*. *Animal Use* 1106, 1989.
- GARATTINI S., VAN BEKKUM D.W. (eds.), *The importance of animal experimentation and biomedical research*, Dordrecht, Kluwer, 1990.
- GRMEK M.D., *Il calderone di Medea. La sperimentazione sul vivente nella antichità*. Bari-Roma, 1996.
- GUAITANI A., COCILOVO A., BARTOSEK I. (eds.), *L'animale da laboratorio. Principi teorici, tecnici e legislativi*, Organizzazione editoriale medico scientifica, Milano, 1991.
- GUTTMANN S.T., PLESS J., HUGUENIN R.L., SANDRIN Ed., BOSSERT H., ZEHNDER von Salm-Calctonin, *einen hochaktiven hypocalcemischen Hormon*. *Helv. Med. Acta* 52: 1789-1795, 1969.
- HIRSH Pf., GAUTHIER Gf., MUNSON Pl., *Thyroid hypocalcemic principle and renal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy*. *Endocrinology*, 73: 244-252, 1963.
- HOWARD W.E., *Animal Rights vs. Nature*, W.E. Howard, Davis, 1990.
- KATZUNG B.G., *Farmacologia generale e clinica*, Piccin, Padova, 1997, (a) p. 69
- KRAMER M., ECKET H.G., *The changing face of technology and its likely impact on toxicology*. *FEST Toxicology in Europe in the year 2000*, Trends Toxicology 1986, p. 11.
- LOFTUS R., SCHERF B. (eds.), *World Watch List for Domestic Animal Diversity*, FAO, Roma, 1990
- LOMBARDI VALLAURI L. (a cura di), *Il meritevole di tutela*, Giuffrè, Milano, 1990
- LOMBARDI VALLAURI L., *Teodicea e condizione animale*, in «Terre», Vita e Pensiero, Milano, 1990
- MEYER Js., ABDEL-BARI W., *Granules and thyrocalcitonin-like activity in medulla of the thyroid gland*. *N. Engl. J. Med.*, 278: 523-529, 1968.

- MILHAUD G., *Ectopic secretion of calcitonin*. In A. Pecile (ed.), *Calcitonin 1980. Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, pp. 154-169.
- MILHAUD G., TSIEN-MING L., NESRALLA H., MOUKHTAR M.S., PERAULT-STaub A.M., *Studies on the mode of action and the therapeutic use of thyrocalcitonin*. In: S.R. Taylor (ed.), *Calcitonin*. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann, London, 1968, pp. 347-370.
- MILHAUD G., TUBIANA M., PARMENTIER C., COUTRIS G., *Epithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine*, CR Acad. Sci. Paris, 266: 608-610, 1968.
- MORAVIA S., *L'enigma della mente*, Laterza, Bari-Roma, 1986.
- MORTON D.B., GRIFFITHS P.H.M., *Guidelines on recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment*, Veterinary Record H. 116: 431-436, 1985.
- MUKERJEE M., *Come è mutato l'atteggiamento verso la sperimentazione animale*. Le Scienze, 30, 88-96, 1977.
- MUNSON P.L., *Biological assay of parathyroid hormone*, In: R.O. GREEP, R.V. TALMAGE (eds). *The Parathyroids*, Thomas, Springfield, IL, 1961, pp. 94-113.
- MUNSON P.L., *Parathyroid hormone and calcitonin*. In: S.M. McCANN (ed.), *Endocrinology: people and Ideas*, American Physiological Society, Bethesda, 1988, pp. 239-284.
- NAGEL T., *Questioni mortali*, Il Saggiatore, Milano 1986 (Cambridge 1979), pp. 162-175.
- NASH R.F., *The Rights of Nature*, The University of Wisconsin Press, Madison, 1989, p. 27.
- NIALL Hd, KEUTMANN H.T., COOP D.H., POTTS J.T. Jr., *Amino acid sequence of salmon ultimobranhial calcitonin*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 64, 771-778, 1969.
- NORTON B.G. (ed.), *The Preservation of Species. The Value of Biological Diversity*, Princeton University Press, Princeton, 1986.
- NYAS (New York Academy of Sciences), *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education*. A Report of the ad hoc Committee on Animal Research, New York, The New York Academy of Sciences, 1988.
- PATON W., *L'uomo e il topo*, Piccin, Padova, 1987.
- PEARSE A.G.E., *The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin*. Proc. Roy Soc. Lond., 164: 478-487, 1966.
- PEARSE A.G.E., CARVALHEIRA A.F., *Cytochemical evidence for an ultimobranhial origin of rodent thyroid C cells*. Nature, 214: 929-930, 1967.
- PERNIOLA M., *Animali quasi saggi, animali quasi pazzi*, in AA.VV., *Filosofie dell'animalità*, Mimesis, Milano, 1992, p. 14.
- PRATT W.B., TAYLOR P., *Principles of drug action - The basis of Pharmacology*, 3a ediz., Churchill Livingstone 1990, pp. 787-791.
- PREZIOSI P., ZBINDEN G., MCSHEEHY T., CHIESARA E., DELLA PORTA G., PAGLIALUNGA S., DE RUGGIERO D., SILANO V., BALLS M., RIDDEL R., ROBERFROID M., GARATTINI S., TAMASSINI V., FUCCELLA L., contributi in: *Orientamenti metodologici per un risparmio di animali viventi nell'indagine tossicologica*. Documento Società Italiana di Scienze Farmaceutiche (SISF), Milano, n. 19, 1984, Cronache Farmaceutiche 27: 182-204, 1984.

- PREZIOSI P., *Basi biologiche della estrapolazione all'uomo della sperimentazione fatta sull'animale*. *Medicina e Morale*, 6, 1063-1078, 1989.
- PREZIOSI P., *Predictive value of animal vs clinical testing in drug evaluation: problems and difficulties*. In: H. KUEMMERLE, T.K.A. SHIBUYA, E. KIMURA (eds.), *Adv. Clin. Pharmacol.* 13: 41, 1977.
- PREZIOSI P., *Tramonto o rivisitazione della sperimentazione animale?* In: S. GARATTINI, *Dove va la farmacologia italiana?* Il Pensiero scientifico, Roma, 1989, 87.
- PREZIOSI P., *Endocrine glands, neuroendocrinology and animal experimentation*. GARATTINI, D.W. VAN BEKKUM (eds.). *The importance of animal experimentation in safety and biomedical research*, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 1990, pp. 1-10.
- PREZIOSI P., *Glandes endocrines, neuroendocrinologie et expérimentation animale*. *Européen pour la Défense de l'Expérimentation animale* (Strasburgo, 24 1988), pp. 133-157, 1989.
- QUIMBY F., *Armadillos to zebrafish. Animal in the service of Medicine*, Medical annual, 1995, Encyclopedia Britanica Inc. Chicago, 1995.
- RACHELS J., *Created from Animals. The Moral Implications of Darwinism*, Oxford Press, Oxford-New York, 1990.
- REGAN T., *I diritti animali*, Garzanti, Milano, 1990 (Berkeley 1983).
- REGAN T., SINGER P. (eds.), *Animal Rights and Human Obligations*, Prentice Hall Cliffs, 1989.
- REINHARDT C.A., *Do we find relevant parameters for in vitro cytotoxicity testing* *Toxicol.*, 1, 383-391, 1989.
- RODMAN J., *The Liberation of Nature?* *Inquiry* 20: 13-83, 1977.
- ROLLIN B., *Animal pain, scientific ideology and the reappropriation of community* *Amer. Med. Ass.*, 191: 1222-1226, 1987.
- ROLLIN B., *The unheeded cry: animal consciousness, animal pain and scientific experimentation*, University Press, Oxford, New York, 1990.
- ROLLIN B.E., *Animal Rights & Human Morality*, Prometheus Books, Buffalo, 1980.
- ROLLIN B.E., KESEL M.L., *The experimental animal in biomedical research*, vol. 1 (ed. of scientific and ethical issues for investigators), CRC Press, Florida, 1990.
- ROSE M., ADAMS D., *Evidence of pain and suffering in other animals*. In: LANGRISH, *Animal experimentations. The consensus changes*, MacMillan Press, 1989.
- ROWAN A., *Pro e contro la sperimentazione animale*. *Le Scienze* 30: 81, 1997.
- RUESCH H., *Imperatrice nuda*. Civis, Beta-tipografica, Roma, 1989.
- RYDER R.D. (ed.), *Victims of Science: the Use of Animals in Research*, Fontwell, Los Angeles, 1983.
- SCHERER D., ATTIG T. (eds.), *Ethics and the Environment*, Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs, 1983, pp. 82-92.
- SCHWINDAMAN D., *Federal regulation of experimental animal use in the United States* *Rev. Sci. Techn. off. int. Epir.* 13: 247-260, 1994.
- SGRECCIA E., *L'animale, l'uomo, il Creatore*, *Medicina e Morale* 6, 1053-1055, 1989.
- SILVA O.L., BECKER K.L., *Immunoreactive calcitonin in extrathyroid tissues*. In: (ed.), *Calcitonin 1980. Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Applications*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, pp. 144-153.

- SINGER P., *Liberazione animale*, Mondadori, Milano, 1991 (New York, 1975).
- SOBYA L.F., *Endocrine drugs in pediatric pharmacology: the role of receptors in hormone action and endocrine therapy*. In: S.J. YAFFE (ed.) *Pediatric Pharmacology*, Grune a. Stratton, 1980, pp. 329-347.
- SYMPOSIUM, *Tests in laboratory animals-are they valid for man?* J. Roy. Soc. Med., 21: 675-690, 1978.
- TALMAGE R.V., NEUENSCHWANDER J., KRAINTZ L., *Evidence for the existence of thyrocalcitonin in the rat*. *Endocrinology*, 76: 103-107, 1965.
- TAUBER S.D., *The ultimobranchial origin of thyrocalcitonin*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 58: 1684-1687, 1967.
- TRAVAGLINI F. (a cura di), *Vivisezione - Gli animali sperimentali nella ricerca scientifica e nella vita quotidiana*, Aporie edizioni, Roma, 1992.
- U.F.A.W., *Guidelines on the Care of Laboratory Animals and their Use for Scientific Purposes*, II, Potters Bar, UFAW, 1989.
- VON BLOMBERG, VAN DER FLIER B.M.E., SCHEPER R.J., *In vitro tests with sensitized lymphocytes-relevance for predictive allergenicity testing*. *Toxicol. in vitro*, 4: 246-251, 1990.
- WEIHE W.H., *Use and misuse of an imprecise concept: alternative methods in animals experiments*. *Laboratory Animals*, 19: 19-26, 1985.
- ZURLO J., RUDACILLE D., GOLDBERG A.M., *Animals and alternatives in testing*. Mary Ann Liebert Inc Publishers, New York, 1994.

## MEMBRI DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

Prof. Francesco D'Agostino  
*Presidente*  
*Ordinario di Filosofia del Diritto*

Prof. Adriano Bompiani  
*Presidente Onorario*  
*Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica*

Prof. Adriano Ossicini  
*Presidente Onorario*  
*Ordinario di Psicologia*

Prof. Angelo Fiori  
*Vice Presidente*  
*Ordinario di Medicina legale*

Prof. Evandro Agazzi  
*Ordinario di Filosofia della Scienza*

Cons. Livia Barberio Corsetti  
*Consigliere di Stato*

Prof. Mauro Barni  
*Ordinario di Medicina legale*

Prof. Giuseppe Benagiano  
*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità*

Prof. Paolo Benciolini  
*Ordinario di Medicina legale*

Prof. Lucio Bianco  
*Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche*

Prof. Vincenzo Cappelletti  
*Ordinario di Storia della Scienza*

Prof. Paolo Cattorini  
*Associato di Bioetica*

Prof. Giovanni Chieffi  
*Ordinario di Biologia generale*

Prof.ssa Isabella Maria Coghi  
*Associato di Endocrinologia ginecologica*

Prof. Mario Condorelli  
*Presidente del Consiglio Superiore di Scienza*

Prof. Giuseppe Dalla Torre  
*Ordinario di Diritto ecclesiastico*

Prof. Vittorio Danesino  
*Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica*

Prof. Luigi De Carli  
*Ordinario di Genetica*

Prof. Luigi De Cecco  
*Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica*

Prof. Pierpaolo Donati  
*Ordinario di Sociologia della Famiglia*

Prof.ssa Renata Gaddini De Benedetti  
*Associato di Psicopatologia dell'Età evolutiva*

Prof. Aldo Isidori  
*Ordinario di Andrologia*

Prof. Antonino Leocata  
*Primario ospedaliero di Pediatria*

Prof.ssa Adriana Loreti Beghè  
*Associato di Diritto internazionale*

Prof. Corrado Manni  
*Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione*

Prof. Vittorio Mathieu  
*Ordinario di Filosofia morale*

Prof. Sergio Nordio  
*Ordinario di Pediatria*

Prof. Aldo Pagni  
*Presidente della Federazione Nazionale  
dell'Ordine dei Medici*

Prof. Giuseppe Palumbo  
*Ordinario di Clinica ostetrica  
e ginecologica*

Prof. Alberto Piazza  
*Ordinario di Genetica*

Prof. Lucio Pinkus  
*Ordinario di Psicologia dinamica*

Prof. Paolo Preziosi  
*Ordinario di Farmacologia*

Prof. Pietro Rescigno  
*Ordinario di Diritto civile*

Prof. Carlo Romanini  
*Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica*

Prof.ssa Giovanna Rossi Sciumè  
*Associato di Sociologia*

Prof. Michele Schiavone  
*Ordinario di Bioetica*

Prof. Elio Sgreccia  
*Ordinario di Bioetica*

Prof. Bruno Silvestrini  
*Ordinario di Farmacologia*

Prof. Sergio Stammati  
*Ordinario di Diritto pubblico*

Prof. Giulio Tarro  
*Primario ospedaliero di Virologia*

Prof. Everardo Zanella  
*Ordinario di Chirurgia generale*

#### **Sede del Comitato Nazionale per la Bioetica**

Via Veneto 56 - Telefoni: 481611 (centralino), 48161490-91-92 - Fax 48161493  
4819944/4819946

**Segreteria Scientifica:** Dott.ssa Ermira Aloe Spiriti, Dott.ssa Maria Caporale, Dott. Giovanni Incorvati,  
Dott.ssa Elena Mancini

**Segreteria Tecnico-Amministrativa:** Dott. Alessandro Dal Brollo  
Rag. Luciano Verduchi  
Anna Piermarini  
Daniele Tedesco

## **Documenti pubblicati dal Comitato Nazionale per la Bioetica**

- *Terapia genica* (15 febbraio 1991)
- *Definizione e accertamento della morte nell'uomo* (15 febbraio 1991)
- *Problemi della raccolta e trattamento del liquido seminale umano. finalit  diagnostiche* (5 maggio 1991)
- *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie* (28 maggio 1991)
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla proposta di risol sull'assistenza ai pazienti terminali* (6 settembre 1991)
- *Bioetica e formazione nel sistema sanitario* (7 settembre 1991)
- *Donazione d'organo ai fini di trapianto* (7 ottobre 1991)
- *Comitati Etici* (27 febbraio 1992)
- *Informazione e consenso all'atto medico* (20 giugno 1992)
- *Diagnosi prenatali* (18 luglio 1992)
- *Rapporto al Presidente del Consiglio sui primi due anni di attivit  Comitato Nazionale per la Bioetica* (18 luglio 1992)
- *La legislazione straniera sulla procreazione assistita* (18 luglio 1992)
- *La sperimentazione dei farmaci* (17 novembre 1992)
- *Rapporto sulla brevettabilit  degli organismi viventi* (19 novembre 1993)
- *Trapianti di organi nell'infanzia* (21 gennaio 1994)
- *Bioetica con l'infanzia* (22 gennaio 1994)
- *Progetto Genoma Umano* (18 marzo 1994)
- *Parere del C.N.B. sulle tecniche di procreazione assistita - Sintesi e conclusi* (17 giugno 1994)
- *La fecondazione assistita - Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica* (17 febbraio 1995)
- *Questioni bioetiche relative alla fine della vita umana* (14 luglio 1995)
- *Bioetica e ambiente* (21 settembre 1995)
- *Le vaccinazioni* (22 settembre 1995)
- *Parere dei C.N.B. sull'eticit  della terapia elettroconvulsivante* (22 settembre 1995)
- *Bioetiche a confronto. Atti del Seminario di Studio* (20 ottobre 1995)
- *Venire al mondo* (15 dicembre 1995)
- *Il neonato anencefalico e la donazione d'organo* (21 giugno 1996)
- *Identit  e statuto dell'embrione umano* (22 giugno 1996)

---

Redazione

Comitato Nazionale per la Bioetica

---

Pubblicazione della

***Presidenza del Consiglio dei Ministri***

***Dipartimento per l'informazione e l'editoria - Direttore: Mauro Masi***

Via Po, 14 - 00198 Roma - Tel 06/85981

---

**Coordinamento editoriale**

Laura Musumeci

---

**Realizzazione grafica**

Ufficio grafico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato presso il  
Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria

---

**Stampa e diffusione**

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato

---