

Presidenza del Consiglio dei Ministri



MOZIONE

**SPERIMENTAZIONE ANIMALE CON
RIFERIMENTO AI DIVIETI POSTI DAL D.L. 26/2014
IN MERITO AGLI XENOTRAPIANTI E ALLE
SOSTANZE DI ABUSO**

27 marzo 2020

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), pur riconoscendo il rispetto dovuto all'animale e al suo benessere, più volte sottolineato in pareri precedenti¹, esprime preoccupazione per i divieti che la ricerca scientifica può incontrare nell'effettuare la sperimentazione con l'impiego di animali, base ancora oggi insostituibile per il progresso delle conoscenze e delle terapie in medicina.

Il decreto legislativo n. 26 del 2014, in difformità con l'articolo 2 della Direttiva europea 2010/63 in materia di protezione di animali a fini scientifici, recepita anche dall'Italia, introduce norme restrittive, non permettendo all'art. 5, "Finalità delle procedure", comma 2, lettera d), le ricerche sugli xenotrapianti e lettera e) le ricerche sulle sostanze d'abuso².

La proibizione di ricerche sugli xenotrapianti impedisce che si eseguano trapianti d'organo tra specie animali differenti. Nel mondo avvengono 114.000 trapianti d'organo salvavita all'anno a fronte di una richiesta di più di un milione (OMS). La sproporzione fra domanda e offerta di organi umani (cuore, fegato, rene, polmoni) è riducibile ma è difficilmente eliminabile. Per questo è divenuto necessario sviluppare la ricerca di trapianti d'organo da altre specie, soprattutto suini (67% degli xenotrapianti come donatori) e al momento primati (ma anche suini) come riceventi. Tale proibizione impedisce inoltre di trapiantare tumori umani in topi immunodepressi o "umanizzati". I modelli di xenotrapianto di cellule cancerose umane in topi immunocompromessi sono cruciali nello screening e nella valutazione dell'efficacia terapeutica e della tossicità di nuovi agenti antitumorali. Gli xenotrapianti effettuati con linee di cellule tumorali che esprimono fluorescenza possono essere studiati mediante *imaging* ottico, tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MRI), e sono clinicamente rilevanti per comprendere il processo di invasione/metastasi. Anche se i modelli animali in vivo sono imperfetti nell'estrapolazione delle caratteristiche del cancro umano, tuttavia i modelli di xenotrapianto sono al momento indispensabili per convalidare l'efficacia e la tossicità dei composti antitumorali ai fini della traslazione in studi clinici³.

In merito al secondo divieto sarebbe di contro necessario studiare le nuove sostanze continuamente immesse sul mercato per capirne il meccanismo

¹ V. anche i pareri del CNB, *In merito ad alcuni problemi bioetici sollevati dalla Legge 6 agosto 2013, n. 96, art. 13 sulla sperimentazione animale*, 24 gennaio 2014; *Metodologie alternative, comitati etici e obiezione di coscienza alla sperimentazione animale*, 18 dicembre 2009 e *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi*, 8 luglio 1997.

² La Commissione Europea ha aperto, nel 2014, una pre-infrazione (pilot) per analizzare le importanti difformità tra quanto disposto dalla Direttiva 2010/63/UE e la vigente normativa italiana. Questa analisi ha portato all'avvio di una procedura di infrazione nei confronti dell'Italia (Procedura di infrazione n. 2016/2013 - ex art. 258 del TFUE: "Protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" Amministrazione/Dipartimento di competenza: Ministero della Salute). Nel febbraio 2017 la Commissione Europea ha emesso un parere motivato con cui ha fissato un termine di due mesi per la modifica delle disposizioni in contrasto con la normativa europea. Il 12 marzo 2019 la Commissione Igiene e Sanità del Senato, nel dare il proprio parere sulla "Relazione programmatica sulla partecipazione dell'Italia all'Unione Europea per l'anno 2019", ha chiesto al Governo di adottare iniziative per rispettare integralmente la Direttiva 2010/63/UE.

³ Nella valutazione di farmaci antitumorali, i modelli murini sono essenziali per via della rapidità, della maneggevolezza e delle informazioni genetiche note. Di recente, infine, gli xenotrapianti vengono anche realizzati con tessuto tumorale derivato da paziente umano (*Patient-Driven Tumor Xenograft*). I PDTX hanno caratteristiche genetiche simili a quelle dei pazienti dai quali derivano e, allo stato, essi rappresentano un approccio quasi unico di medicina personalizzata. È possibile infatti sperimentare in breve tempo la combinazione di farmaci idonei al paziente che altrimenti non sarebbe stato possibile verificare.

d'azione e trovare antidoti. Le sostanze passibili di abuso in questa categoria non sono solo le droghe ricreative (che rappresentano peraltro un costo umano, sociale e sanitario notevole per la società), ma anche farmaci come la ketamina, le benzodiazepine e alcuni antidepressivi che agiscono sul sistema nervoso centrale e inducono dipendenza e fenomeni di astinenza, nonché tutte le sostanze utilizzate per il trattamento dell'astinenza da alcol, oppiacei, nicotina, ecc. Se la prima fase di sperimentazione può essere condotta *in vitro* e l'ultima fase (i trial) sull'uomo, la fase intermedia (preclinica) deve essere condotta su mammiferi (roditori e primati non umani) per valutare i meccanismi della tossicità, dipendenza e sindrome di astinenza. Difficile farlo con metodi alternativi (es.: modelli matematici, colture *in vitro* di organoidi, perfusione di organi, epidemiologia, ecc.), che peraltro vengono comunque ordinariamente utilizzati, dato che è necessario studiare anche il comportamento spontaneo e la neurofisiologia di esseri viventi.

I due divieti summenzionati, che non esistono in alcun Paese, rendono difficile l'acquisizione di conoscenze fondamentali per il progresso biomedico a vantaggio delle persone affette da gravi patologie. Fra i documenti che incoraggiano il Governo a rispettare la normativa europea, nell'interesse della ricerca e della stessa società, è opportuno menzionare, per la sua importanza, la *"Relazione sul ricorso alla sperimentazione animale per le sostanze di abuso e xenotrapianto"*⁴ dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna "Bruno Ubertini" (IZSLER), in cui si legge: "Alla data odierna la completa sostituzione del modello animale nello studio delle proprietà di abuso dei farmaci non è realizzabile in quanto non esistono metodi alternativi in grado di valutare gli effetti comportamentali e neurobiologici/psicologici indotti dall'assunzione/somministrazione di una sostanza". La stessa relazione sottolinea che è importante standardizzare e semplificare i metodi di indagine per trasferirli in modo sicuro all'uomo. Ma per ora scimmie e ratti restano insostituibili, per quanto ridotti a piccoli numeri e trattati nel rispetto delle norme del benessere animale⁵.

Il decreto legislativo è applicato dal marzo 2014, ma con una deroga che riguarda proprio l'articolo 5. La deroga è stata prorogata già per diversi anni e nel cd. Decreto Milleproroghe 2020⁶ è stata ulteriormente prorogata al 1° gennaio 2021.

Da un punto di vista scientifico ed epistemologico non va dimenticata la centralità della sperimentazione condotta sugli animali quale metodo conoscitivo per studiare gli organismi viventi e in particolare l'uomo. Il progresso della conoscenza avanza attraverso l'uso di modelli, tra i quali hanno un posto di rilievo quelli animali che hanno consentito la scoperta e messa a punto di farmaci e trattamenti per la larghissima parte delle patologie umane.

Il CNB ritiene che sia necessario consentire alla ricerca biomedica italiana, con tutti i necessari controlli, una maggiore possibilità d'azione in questi importanti ambiti della ricerca scientifica, evitando penalizzazioni e tempi di

⁴ https://urly.it/34r_5.

⁵ La relazione, intestata come Istituto Zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna, ente richiesto per legge di presentare un rapporto sulla esistenza di metodi alternativi, aggiorna quella già presentata nel 2016 su questi due settori di ricerca.

⁶ Decreto legge 30 dicembre 2019, n. 162, convertito con Legge 28 febbraio 2020, n. 8, recante: "Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica" (G.U. Serie Generale n. 51 del 29-02-2020 - Suppl. Ordinario n. 10).

attesa fra un esperimento e l'altro non comparabili rispetto a quelli di altri Paesi europei. Il perdurare dei divieti, di contro, non permetterebbe di realizzare o mantenere collaborazioni con gruppi di ricercatori europei ed extraeuropei e tantomeno di accedere ai finanziamenti dell'Unione, isolando l'Italia dal resto dell'Europa in un settore di fondamentale importanza.

Pertanto, come già auspicato dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV)⁷, il Comitato invita il Governo a procedere rapidamente ad adeguare il decreto legislativo alla Direttiva europea 2010/63 in materia di protezione di animali a fini scientifici, al fine di rimuovere le cause di una possibile marginalizzazione del sistema di ricerca italiano, già fragile, e in modo da non tradire l'obiettivo di armonizzazione perseguito dalle nuove norme UE.

Tale invito risulta ancor più urgente in questo periodo così drammatico per l'intero Paese a causa della diffusione del contagio da Sars-CoV-2: non è possibile prescindere dalla sperimentazione animale per studiare la patogenesi dell'infezione da Coronavirus nell'uomo, per testare dei trattamenti antivirali efficaci valutandone anche i possibili effetti collaterali, per sviluppare il vaccino.

D'altronde, il procedere attraverso moratorie non produce particolari utilità per i ricercatori italiani considerato che la maggior parte delle ricerche sono condotte in partnership con atenei stranieri e sono pluriennali e che i nostri ricercatori non hanno viceversa la certezza di poter utilizzare le stesse metodologie dei loro colleghi stranieri nel medio periodo e accedere ai finanziamenti europei.

Posizione di minoranza

Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Marianna Gensabella, Maurizio Mori, Tamar Pitch, Grazia Zuffa

La Mozione del CNB su "Sperimentazione animale con riferimento ai divieti posti dal d.l. 26/2014 in merito agli xenotrapianti e alle sostanze d'abuso" sembra ignorare che la Direttiva 2010/63/UE ha per scopo la protezione degli animali utilizzati a fini scientifici e intende agevolare e promuovere lo sviluppo di approcci alternativi. Il decreto legislativo italiano di recepimento della Direttiva è conforme a questa elevata esigenza etica? I limiti che appone, nei casi degli xenotrapianti e delle sostanze d'abuso, sono giustificati eticamente in base allo stato attuale delle ricerche scientifiche in questi specifici e definiti settori? La Mozione non risponde a nessuno di questi interrogativi e si limita a ribadire l'irrinunciabilità della sperimentazione sugli animali.

Operando in questo modo, la Mozione aggira la questione bioetica centrale costituita dall'esigenza di trovare un equilibrio nella tutela di due beni eticamente rilevanti (la ricerca scientifica da un lato e la tutela degli animali dall'altro). La via indicata tanto dalla Direttiva, quanto dal decreto di attuazione è costituita dalla promozione di una ricerca con metodi alternativi alla sperimentazione animale. Questo modello è del tutto ignorato dalla Mozione, se non con un riferimento di rito formale a precedenti pronunciamenti del CNB, i quali però si muovevano in un differente e ben più articolato ambito di riflessione. Citiamo in particolare, il parere del CNB, *Metodologie alternative, Comitati etici e obiezione di coscienza*

⁷ CNBBSV, *Sulla regolazione della sperimentazione su modelli animali*, Dicembre 2019.

alla sperimentazione animale, del 18 dicembre 2009, che formulava l'auspicio di un miglior coordinamento a livello internazionale per lo sviluppo e la convalida di metodi alternativi.

In assenza di questa cornice bioetica di ragionamento, la Mozione veicola una rappresentazione distorta, di marca scienziata, della delicata problematica circa la sperimentazione animale, come se vi fossero le ragioni della scienza contrapposte alle ragioni dell'etica, e non invece due differenti modelli di etica della scienza. Non a caso, quando la Mozione cita i controlli di legge (sottolineando come "*sia necessario consentire alla ricerca biomedica italiana, con tutti i necessari controlli, una maggiore possibilità d'azione in questi importanti ambiti della ricerca scientifica*"), questi vengono ricordati per inciso e solo di sfuggita, quasi fossero ostacoli o intralci posti sulla strada della scienza, senza affatto considerare il loro ruolo di minima tutela degli animali che, senza di essi, sarebbero sottoposti ad abusi, nonché il loro ruolo di tutela dello stesso percorso scientifico, che necessita di regole e verifiche costanti.

Nessuno ignora che, al momento, la legislazione sia internazionale che nazionale considera la sperimentazione animale ancora necessaria. Nessuno ignora, altresì, che la stessa legislazione si è evoluta in direzione del suo superamento, così che oggi si ispira al modello delle 3 R (*Reduction, Replacement, Refinement*). Perciò, quando si propongono - come fa la Mozione - modifiche che vanno nella direzione opposta, di abolizione di alcune protezioni, si rende a nostro avviso necessario ritornare sulla questione bioetica di fondo e approfondirne le ragioni e i valori. Neppure la Mozione accenna ai dubbi etici sulla liceità della sperimentazione su forme di vita più evolute come i primati non umani.

Venendo allo specifico delle norme che la Mozione chiede di eliminare, sorprende la genericità con cui si argomenta la necessità di sperimentazione animale sulle sostanze d'abuso, con riferimenti approssimativi a "*nuove sostanze continuamente immesse sul mercato*"; e senza una parola al dibattito, attualmente esistente in ambito scientifico, circa i limiti dei modelli di sperimentazione animale nello studio della *addiction*: tali modelli non riescono a dare conto della complessità del fenomeno negli esseri umani e dei differenti modelli di consumo, ed hanno in più lo svantaggio di aver creato un'immagine riduttiva e perciò fuorviante della natura del comportamento additivo negli uomini e nelle donne.

Quanto agli xenotrapianti, la questione è presentata come se l'espianto di un organo da un animale per impiantarli in un essere umano fosse una semplice operazione tecnica di trasferimento da un corpo a un altro, e si trattasse solo di sanare uno squilibrio fra domanda e offerta di organi, bypassando completamente la riflessione bioetica circa i trapianti di organi da animali all'uomo. Non solo non si fa alcun cenno alle numerose problematiche ancora non risolte, di tipo immunologico (rigetto), virologico (retrovirus) e genetico (passaggio di materiale genetico dall'animale all'uomo), ma neppure al problema dell'impatto psicologico e simbolico dell'innesto di organi animali nel corpo umano.

Infine, sul piano delle richieste normative, notiamo imprecisioni e incongruenze. Da un lato la mozione entra in merito a problematiche istituzionali di "armonizzazione" fra normative nazionali e normative europee che vanno oltre le competenze del CNB; dall'altro, sembra alludere a modifiche più ampie di quanto non indicato nel titolo, laddove chiede "*maggiori possibilità di azione... evitando penalizzazioni e tempi di attesa fra un esperimento e un altro*". Ancor

più lascia perplessi l'affermazione circa l'impossibilità di "*prescindere dalla sperimentazione animale per studiare la patogenesi dell'infezione di Coronavirus*": non si comprende se, dato che l'oggetto della mozione riguarda i limiti posti alle sperimentazioni sugli animali in merito alle sostanze d'abuso e agli xenotrapianti, si alluda ad una possibile connessione tra tali sperimentazioni e quelle ritenute necessarie per i vaccini; oppure se si voglia parlare in generale della sperimentazione animale, alludendo a ulteriori e non precisate modifiche della legge italiana; oppure se la frase vada intesa come un semplice espediente retorico a sostegno delle argomentazioni esposte nella Mozione.

Infine, la Mozione ricorda che, al momento, sia la sperimentazione animale sulle sostanze d'abuso che quella sugli xenotrapianti sono ancora consentite, in virtù di una deroga valida fino al gennaio 2021, stabilita dal recente decreto cosiddetto "milleproroghe" (convertito in legge il 28 febbraio 2020). Ciò significa che il CNB avrebbe avuto tutta l'opportunità e il tempo di meditare con più attenzione su questa problematica. Per di più, nello stesso decreto convertito, è prevista (art. 25, 2 bis) una relazione al Parlamento circa le procedure di sperimentazione autorizzate. Sarebbe stato opportuno che il CNB prendesse conoscenza di questo importante documento per avere ulteriori elementi di giudizio, invece di procedere in maniera affrettata a una mozione poco meditata. Se, in speciali, circoscritte e ben motivate circostanze, non è escluso che un Comitato di Bioetica possa, o anche debba, intervenire sulla legislazione vigente esprimendo un giudizio etico, tale intervento (di natura eccezionale) va giustificato in modo ampio e articolato, cosa che non può avvenire in una mozione, ma semmai in un parere.

** ** *

Il testo è stato elaborato dai Proff. Silvio Garattini e Lorenzo d'Avack.

Hanno espresso voto favorevole i Proff.: Carlo Caltagirone, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Carlo Casonato, Francesco D'Agostino, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Lorenzo d'Avack, Riccardo Di Segni, Gianpaolo Donzelli, Silvio Garattini, Mariapia Garavaglia, Assunta Morresi, Laura Palazzani, Lucio Romano, Massimo Sargiacomo, Luca Savarino, Lucetta Scaraffia, Monica Toraldo di Francia.

Hanno votato contro i Proff.: Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Marianna Gensabella, Maurizio Mori, Tamar Pitch, Grazia Zuffa.

Pur non avendo diritto di voto hanno aderito: per il Presidente dell'ISS il delegato, Prof. Carlo Petrini; per il Presidente del CSS la delegata, Prof.ssa Paola Di Giulio.

Si sono astenuti: per il Presidente della FNOMCeO il delegato, Dott. Maurizio Benato; per il Presidente del CNR il delegato, Dott. Amedeo Cesta,

Assente alla seduta, ha espresso successivamente la propria adesione il Prof. Mario De Curtis.

Hanno scritto una "posizione di minoranza" i Proff.: Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Marianna Gensabella, Maurizio Mori, Tamar Pitch, Grazia Zuffa.