

OCCHIO AL TOPO

Sperimentazione animale con embrioni o feti: è davvero necessaria? Due esempi.

Cammino all'interno di un utero artificiale

Uno studio americano, svolto presso il Children's Hospital di Philadelphia, ha ottenuto le prime pagine internazionali nelle scorse settimane: «Ecco l'utero artificiale» «L'utero di plastica' potrebbe aiutare i bambini prematuri» o ancora «La borsa di plastica potrebbe un giorno salvare i prematuri gravi». Il team di ricerca del chirurgo pediatrico Alan Flake è riuscito a mantenere feti di agnelli vivi al di fuori del ventre materno per più di quattro settimane¹. Gli animali hanno passato diverse settimane in una «borsa biologica» riempita di liquido in grado di simulare le condizioni uterine fornendo agli agnelli ossigeno e nutrienti attraverso il cordone ombelicale.

Gli animali sono nati da parto cesareo 40-25 giorni prima della fine del corretto periodo di gestazione di 145 giorni ed, in termini di sviluppo, erano assolutamente comparabili con i prematuri estremi, ad esempio bambini nati prima della 28° settimana.

Grazie agli sviluppi tecnologici, bambini nati prima della 23° settimana di gestazione sono ormai in grado di sopravvivere, ma a volte con gravi conseguenze.

I polmoni sono ancora immaturi e c'è il rischio che al cervello non arrivi la quantità sufficiente di ossigeno oppure che si sviluppino danni permanenti, come ad esempio all'udito, agli occhi o ad altri organi.

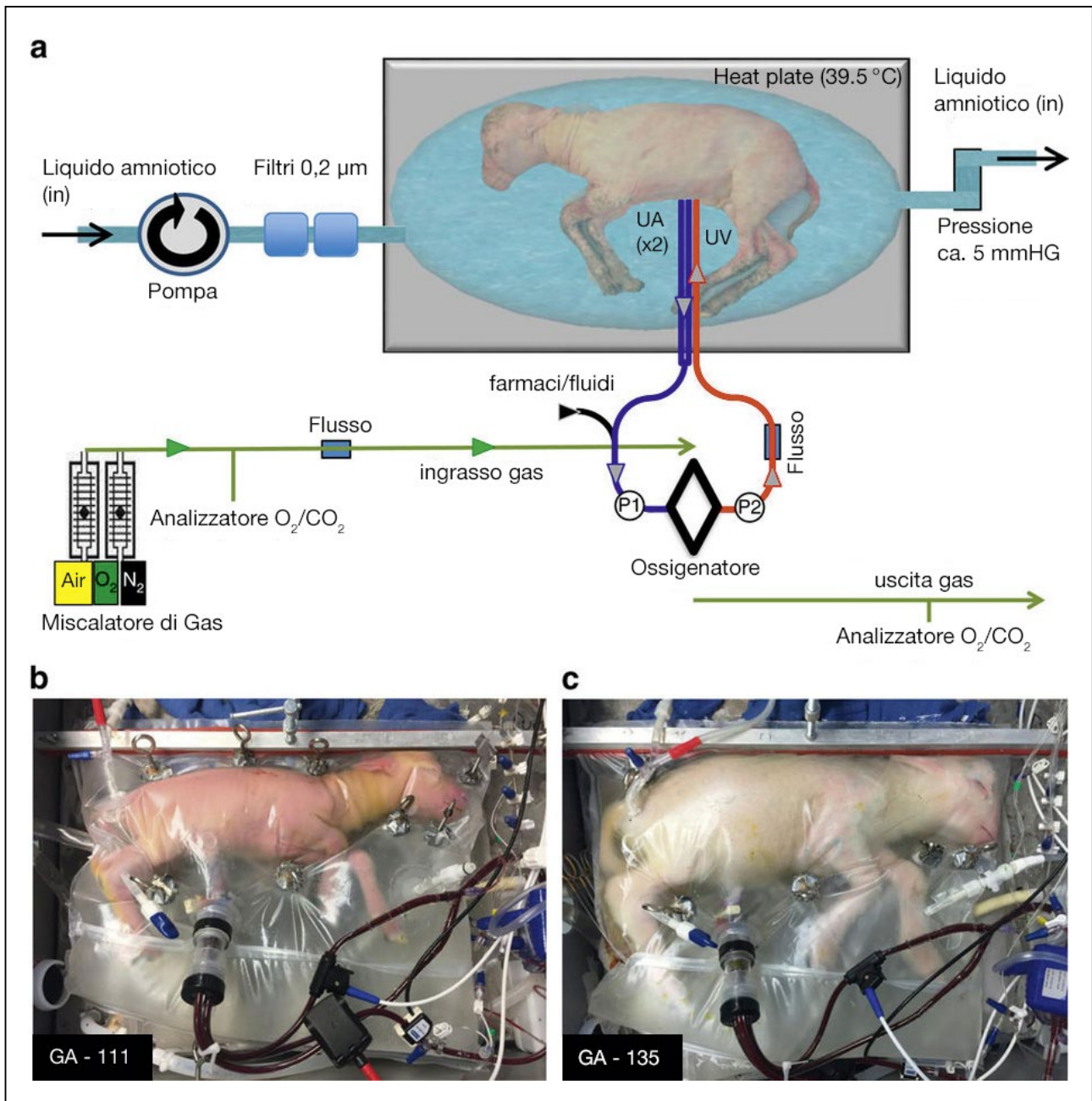
Bambini nati troppo precocemente non sono in grado di respirare autonomamente e sono, quindi, assistiti da una macchina che soffia aria calda nei loro polmoni.

Questa respirazione artificiale non è però ottimale per i delicati polmoni e per il cuore fetale. L'aria compressa può causare danni permanenti ai tessuti. «Ma senza la respirazione artificiale, i bambini potrebbero morire, così si accettano i rischi

di danno polmonare pur di mantenere il bambino vivo» afferma George Mychalska, specialista in chirurgia fetale al C. S. Mott Children's Hospital dell'Università del Michigan². Il nuovo sistema sviluppato da Alan Flake e dai suoi collaboratori funziona senza uti lizzare una pompa. Il fluido ossigenato nelle cannule, connesse al cordone ombelicale, pompa il cuore fetale degli agnelli.

Per più di 50 anni, molti sforzi sono stati fatti per sviluppare una scacca amniotica artificiale che possa offrire ai bambini nati prematuramente ottime possibilità di sopravvivenza. Gli sforzi fatti con le nuove tecnologie sugli agnelli ora sembrano aver portato reali progressi. «L'esperimento potrebbe essere una pietra miliare per la cura dei prematuri nell'uomo», scrive Kathrin Zinkant al *Süddeutsche Zeitung*³. Lo sviluppo degli agnelli era però stabile nella biobag, i polmoni sono maturati normalmente e lo sviluppo del cervello, così come la crescita generale, hanno seguito il normale corso. «In linea di principio, i risultati ottenuti possono essere traslati negli esseri umani», spiega Thomas Kohl del Centro tedesco per la chirurgia fetale di Giessen. Ma la situazione dei bambini estremamente prematuri, ha aggiunto, all'inizio migliorerà poco, perché la tecnologia deve essere sviluppata ulteriormente, e questo richiederà anni.

Gli sforzi stanno andando verso la formazione di sacco amniotico artificiale. Al momento, non è possibile valutare in modo affidabile se il metodo presentato possa realmente aumentare la possibilità di sopravvivenza dei neonati estremamente prematuri senza ulteriori morbidità, sebbene i risultati permettano di considerare, per la prima volta, la sopravvivenza per più di una o due settimane una prospettiva realistica, spiega Katrin Klebermass-Schreh della Medicina Intensiva Pediatrica e Neu-



(a) Componenti del circuito e del sistema costituiti da un circuito ossigenatorio senza pressione, a bassa resistenza, un ambiente fluido chiuso con uno scambio fluidico continuo e un'interfaccia vascolare ombelicale (b) Rappresentazione di un agnello cannulato a 107 giorni di gestazione e al giorno 4 di assistenza. (c) Lo stesso agnello il giorno 28 di assistenza con dimostrazione della crescita e della maturazione somatica.

Fonte: Emily Partridge et al., An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb; Nature, 25. April 2017

ropediatria presso l'Università di Medicina di Vienna. «Gli esperimenti sugli animali possono essere traslati all'uomo solo in misura limitata, ma forniscono tuttavia importanti indizi per un possibile utilizzo negli esseri umani», spiega. Il chirurgo fetale Mychalska del Michigan prevede che la placenta artificiale sarà disponibile per l'uomo dal 2021 grazie ai progressi compiuti.

Cammino verso farmaci sicuri

Fino agli anni '50 si supponeva che la placenta fosse una barriera impenetrabile che proteggeva in modo affidabile e completo l'embrione dalle influenze es-

terne. Nel 1961 ci fu una brutta scoperta. Le donne che avevano assunto il Contergan, un farmaco apparentemente innocuo per le nausee del mattino durante la gravidanza hanno dato alla luce i bambini mancanti di arti. Il medicinale con il principio attivo del talidomide era stato commercializzato da Grünenthal fin dal 1957. Quattro anni più tardi è stato però ritirato dal mercato. Complessivamente, più di 10.000 bambini sono nati con difetti congeniti.

«Grünenthal aveva testato talidomide soltanto nei ratti prima di lanciarlo sul mercato, e anche in animali in stato di gravidanza non sono state osservate

anomalie in questi test», dice il tossicologo Friedlieb Pfannkuch, a cui per molti anni è stata affidata l'inchiesta sugli effetti avversi delle sostanze nell'industria farmaceutica. In seguito, i test sono stati effettuati su coniglie gravide e qui si sono osservate le malformazioni negli embrioni durante il trattamento con talidomide», afferma Pfannkuch.

Lo scandalo del Contergan si è rivelato decisivo per la prima direttiva sui medicinali di quella che allora era la Comunità Economica Europea (CEE)⁴. Prima di condurre un clinical trial nell'uomo, è necessario testare le nuove sostanze in almeno due specie animali (di cui uno non roditore). «Le linee guida ICH (Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici per uso umano)⁵ stabiliscono esattamente quello che deve essere fatto e come; gli studi sugli embrioni di ratto e coniglio hanno impedito diversi disastri», afferma Pfannkuch. Ma in generale, studi sugli embrioni animali sono diventati meno importanti nel corso degli anni, spiega il tossicologo.

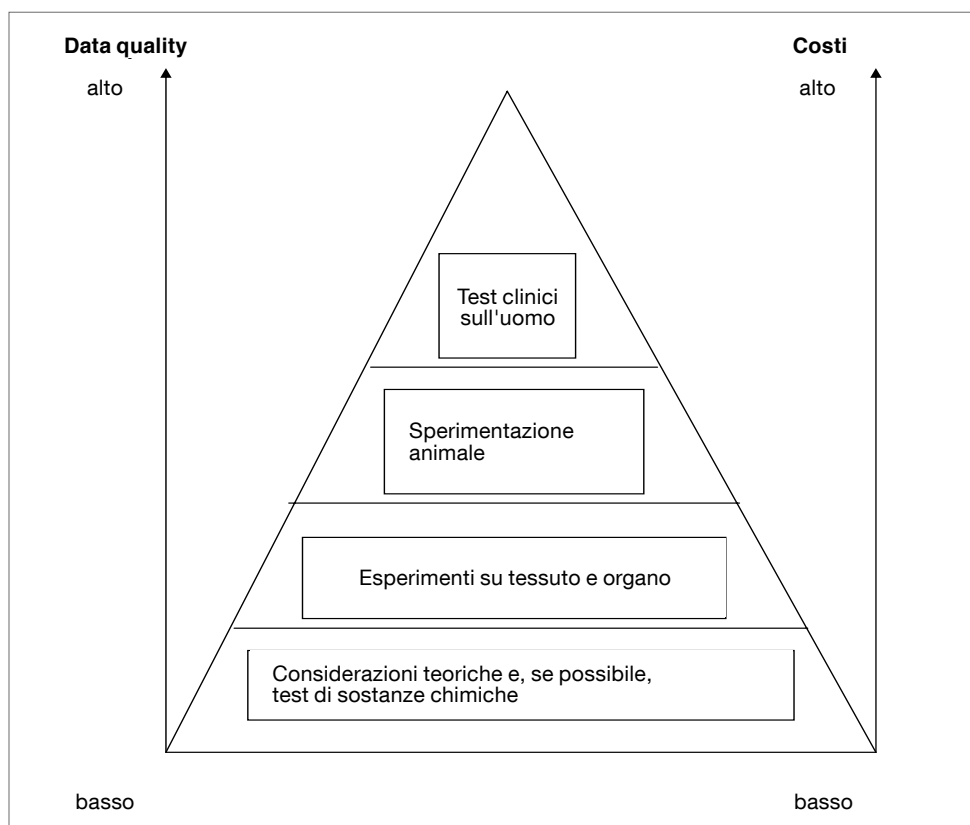
Gli studi di tossicità riproduttiva non vengono normalmente eseguiti fino alle fasi successive dello sviluppo farmacologico e molte sostanze tendono a «morire» lungo la strada prima di diventare medicinali. Molti candidati farmaci attualmente sono tes-

tati, ad esempio, anche nelle cellule staminali embrionali. La questione più importante per le aziende che si occupano dello sviluppo di farmaci – una volta che hanno un prodotto, dice Pfannkuch – è che la sua «efficacia e sicurezza devono essere dimostrate negli esseri umani».

Se si effettuino o no test con embrioni animali dipende anche dalle malattie per le quali il farmaco verrà successivamente utilizzato. «Nel caso delle gocce oculari per il trattamento del glaucoma, ad esempio, la tossicità riproduttiva non è sistematicamente e completamente testata con esperimenti sugli animali perché loro sono per lo più utilizzate su persone anziane», dice Pfannkuch. Nel foglietto illustrativo è inclusa la seguente avvertenza: «Non deve essere usato in gravidanza, perché il rischio potenziale per l'uomo non è noto». La situazione è abbastanza diversa quando si tratta di compresse per il mal di testa o per il sonno.

Lo stesso vale per i farmaci per l'infezione da HIV, agenti antipsicotici prodotti che vengono utilizzati, ad esempio, per il trattamento di ictus o trombosi.

Ad esempio, nel registro francese della gravidanza con HIV (il più grande database del mondo per la registrazione degli eventuali effetti embrionotici dei



Fonti: Herbert Büttner, *Die Arzneimittelsicherheit bei Humanarzneimitteln, mit besonderer Betrachtung des Einflusses von Krisenfällen auf die Gesetzgebung*; PhD Thesis, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, 2010 (Drug safety in human medicines with particular regard to the impact of crises on regulations)

farmaci dell'HIV), è stato riscontrato un tasso leggermente più elevato di malformazioni neurologiche nei bambini le cui madri erano state trattate con il farmaco per HIV, l'efavirenz, in gravidanza.

Difetti neurologici erano già avvenuti in precedenza nei modelli animali a seguito del trattamento con questo prodotto, ma «nonostante questi avvertimenti» l'OMS – sulla base di una meta-analisi⁶ – ha classificato il beneficio di efavirenz maggiore dei danni che esso può arrecare.

Un aumentato tasso di nascite premature e danni alla salute è stato anche osservato in relazione all'utilizzo di agenti antipsicotici durante la gravidanza. In esperimenti con ratte in gravidanza, Shrikant Gautam e altri ricercatori indiani dell'Università di Allaha-bad hanno dimostrato una possibile causa: il farmaco risperidone (un agente antipsicotico) colpisce non solo la dimensione e il peso, ma anche l'architettura della placenta e in questo modo potrebbe avere un impatto negativo sul benessere dell'embrione maturo⁷. Le sostanze attive che mira-

no al sistema nervoso centrale spesso hanno un basso peso molecolare, aumentando la probabilità di attraversare la barriera placentare. Nessun metodo contraccettivo funziona con l'affidabilità del 100%. È quindi possibile che gli ormoni presi a scopo contraccettivo possano influenzare l'embrione durante le prime settimane di gestazione, perché la donna non è ancora a conoscenza della gravidanza.

In questo contesto esperimenti sugli animali sono risultati essere molto utili per stimarne il rischio. A causa del diverso background genetico, i risultati della sperimentazione animale non sono necessariamente traslabili sugli esseri umani, sostengono Thomas Rabe dell'Università dell'Heidelberg Gynaecology Clinic e altri colleghi⁸.

Ma insieme ai casi clinici e agli studi epidemiologici, essi offrono tuttavia importanti e indispensabili indicazioni per i possibili effetti avversi sulla produzione di un'ampia varietà di sostanze attive.

Fonti:

¹ <https://www.nature.com/articles/ncomms15112>

² <https://www.statnews.com/2017/04/25/mechanical-wombprematureinfant/>

³ <http://www.sueddeutsche.de/wissen/geburtsmedizinlaemmerwachseninkuenxstlichergebaermutter1.3477748>

⁴ <http://hss.ulb.unibonn.de/2010/2163/2163.htm>

⁵ <http://www.ich.org/home.html>

⁶ <http://www.pharmazeutischezeitung.de/?id=46056>

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256515>

⁸ <http://www.kup.at/kup/pdf/11792.pdf>

Sarebbe ideale se potessimo comprendere i complicati meccanismi del corpo umano senza stressanti esperimenti sugli animali. Sfortunatamente oggi non è ancora possibile. Ma il dilemma rimarrà per lungo tempo: la ricerca di base senza esperimenti sugli animali vorrebbe dire abbandonare ogni progresso medico. Mice Times si pone l'obiettivo di spiegare il perché e per questo motivo racconta storie di successi medici che sono stati possibili solo grazie alla sperimentazione animale.

INFORMAZIONI EDITORIALI

Editori:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Autore: Dr. Ulrike Gebhardt

Editorial staff: Astrid Kugler, direttore amministrativo