



Dossier LAV

SPERIMENTAZIONE ANIMALE E COVID-19, A CHE PUNTO SIAMO REALMENTE

INTRODUZIONE

I ricercatori di tutto il mondo stanno rincorrendo la scoperta di un potenziale vaccino contro il Covid-19, che ha finora infettato 7,2 milioni di persone e ne ha uccise 408.000 in tutto il mondo.

Purtroppo, questo processo ha comportato e implicherà un'enorme quantità di test sugli animali, condotti su specie tra cui topi, ratti, criceti, gatti, cavie, furetti e scimmie. Per quanto riguarda lo sviluppo di un vaccino, in passato era diffuso l'impiego di animali come "terreni di coltura" per l'ottenimento di vaccini attenuati; oggi questo passaggio viene effettuato in vitro, cosa che garantisce che il vaccino non sia contaminato da eventuali virus o altri agenti dell'animale in cui è stato coltivato e che potrebbero infettare chi riceve il vaccino. Ma gli animali vengono ancora utilizzati nei test preliminari all'immissione in commercio dei vaccini e, precisamente, nei test di efficacia (potency test) e in quelli per valutare che il vaccino produca l'effetto voluto e di sicurezza (safety test), questi ultimi del tutto analoghi ai test di tossicità eseguiti su sostanze chimiche.

I numeri legati alla vivisezione sono già altissimi, arrivando a oltre 192 milioni di animali all'anno [1], ma questo dato è in crescita, in quanto ricercatori e Paesi sono attualmente in competizione per ottenere al più presto un vaccino, e questo porterà a una ripetizione dei test fino a quando il traguardo non sarà raggiunto, e ancora più inutile sofferenza.

Il rischio reale è che, anziché aiutarci, questi esperimenti siano fuorvianti, infatti le molecole o i trattamenti efficaci potrebbero essere scartati perché fallimentari sugli animali e, allo stesso tempo, vaccini dannosi potrebbero essere portati a sperimentazioni sull'uomo sulla base dei risultati positivi ottenuti su cavie.

Ora, forse più che mai, è fondamentale considerare la qualità e l'umanità della nostra scienza per sostenere concretamente lo sviluppo dei modelli non animali. Tutti noi vogliamo arrivare a un vaccino sicuro e veloce contro il coronavirus, ma ciò deve avvenire usando e potenziando i metodi scientifici human-based. Per ottenere questo risultato, è fondamentale l'impegno e il coordinamento globale, europeo e nazionale, oltre a uno stanziamento economico indirizzato a queste aree di investigazione.

QUAL E' LA SITUAZIONE ATTUALE

La sequenza genetica di SARS-COV-2, è stata pubblicata per la prima volta l'11 gennaio 2020 [2] e al momento sono più di 160 i potenziali vaccini in fase di sviluppo in tutto il mondo [3]. La maggior parte di questi è nelle prime fasi di sviluppo e testing che, normalmente, comportano sperimentazioni su animali.

Ad oggi, dieci di questi vaccini, sono in fase di sperimentazione sull'uomo, e sono almeno 4 le aziende con candidati nella fase clinica di efficacia: AstraZeneca (azienda svedese a cui l'Italia ha

prenotato 400 milioni di dosi di vaccino insieme ad altri Paesi europei), Moderna (che collabora con i National Institutes of Health), BioNTech/Pfizer (accordo industriale Usa-Germania) e CanSino (società cinese). A questi si aggiungerà un vaccino sviluppato in Russia dall'Istituto di ricerca Gamaleya. Alcuni dei vaccini più promettenti sono stati sviluppati utilizzando una nuova tecnologia che non è mai stata utilizzata prima per i composti già in commercio.

Ad esempio, uno dei pionieri è la società statunitense Moderna, il cui vaccino è attualmente in grado di bypassare alcuni dei test sugli animali e passare rapidamente a quelli sull'uomo: ciò grazie al superamento del metodo tradizionale dove alle persone viene iniettata una versione inattivata o indebolita del virus. Infatti, gli scienziati di Moderna hanno escogitato un modo per progettare e iniettare le "istruzioni molecolari" necessarie per riconoscere la proteina sulla superficie del virus direttamente nel corpo umano [4]. Ciò innesca una risposta immunitaria simile ai vaccini tradizionali, ma in modo più sicuro ed evitando anche il lungo e costoso processo di produzione. Il vaccino mRNA-1273 di Moderna è stato il primo ad iniziare la sperimentazione umana di fase 1, il 16 marzo 2020, dopo un "solo" test su topi, ai quali è stato somministrato un vaccino sperimentale per MERS (un coronavirus correlato) prodotto nello stesso modo [5].

Molti esperti affermano che un vaccino impiegherà circa 12-18 mesi per essere sviluppato e quindi ci si potrebbe aspettare che sia disponibile nel 2021 [6]. Tuttavia, la storia ci dice che ciò è improbabile. Normalmente, infatti, un vaccino impiega in media 10-15 anni per passare dalla progettazione al prodotto approvato [7]. Il vaccino più veloce mai sviluppato è stato per la parotite, e ha richiesto quattro anni [8]. Anche con programmi di sviluppo accelerato (come quello che stiamo vedendo ora), il vaccino per l'Ebola è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti nel dicembre 2019 - cinque anni dopo l'epidemia del 2014.

Sfortunatamente, non c'è alcuna garanzia che avremo sicuramente un vaccino per Covid-19. Il virus della febbre dengue è stato identificato nel 1943, ma il primo vaccino è stato approvato solo nel 2019 [9]. E, nonostante decenni di test, non abbiamo ancora un vaccino per l'HIV come non esistono quelli per altri focolai recenti tra cui MERS, SARS (entrambi coronavirus) e Zika.

Solo circa il 6% dei potenziali vaccini arriva sul mercato, una percentuale di fallimento così alta è anche la conseguenza di un metodo di sviluppo obsoleto, basato su altre specie che non sono predittive per l'uomo. Ad esempio, un vaccino contro la SARS, promettente sugli animali, una volta testato sull'uomo ha avuto l'effetto di rendere le persone ancora più suscettibili alla malattia [10].

QUALI TEST SUGLI ANIMALI SONO STATI FATTI

Siamo scioccati dal numero di test sugli animali nella ricerca contro SARS-COV-2, segnalato in tutto il mondo, dagli Stati Uniti, alla Cina, Canada, Australia e in tutta Europa, ricorrendo a primati, criceti, furetti, topi e gatti. È impossibile fornire cifre esatte sul numero di animali utilizzati perché questi non sono pubblicati regolarmente e, certamente, non lo sono in relazione al Covid-19.

Generalmente, gli animali vengono impiegati nei test normativi per valutare se i nuovi vaccini sono sicuri. Durante gli esperimenti, vengono sottoposti a dosi elevate del potenziale farmaco, sia attraverso iniezioni, che inalazioni forzate, per periodi lunghi, che vanno dai 28 ai 90 giorni, per poi

venire uccisi ed esaminati. Ai test di sicurezza si sommano quelli di efficacia, per investigare se la molecola sia in grado di prevenire o ridurre l'infezione. Per esempio:

- **Oxford (UK)** - Sei scimmie rhesus sono state iniettate con il vaccino prima di essere esposte al virus Covid-19. Parallelamente altre 3 scimmie sono state usate come gruppo di controllo non vaccinato. Dopo 7 giorni tutti gli animali sono stati uccisi e analizzati, tutte e 9 le scimmie sono risultate positive al virus, di conseguenza il vaccino è stato inefficace sia nel tamponare lo sviluppo del virus che la sua diffusione. Tre delle scimmie vaccinate e tutti i primati di controllo hanno sofferto di problemi di respirazione a causa dell'infezione. Tuttavia, poiché è stato riscontrato che le scimmie vaccinate hanno sviluppato, complessivamente, sintomi meno gravi, il vaccino è stato sottoposto comunque a studi sull'uomo [11].
- **Sinovac Biotech (China)** - Dieci scimmie rhesus hanno subito due diverse dosi di vaccino tre volte alla settimana per 14 giorni, il virus Covid-19 è stato, quindi, iniettato direttamente nei polmoni attraverso un tubo lungo la trachea. Il gruppo di controllo non vaccinato era costituito da 5 individui. Sette giorni dopo, gli animali sono stati tutti uccisi e sezionati. Le scimmie vaccinate con la dose più bassa hanno mostrato segni di infezione, nonostante ciò, il vaccino è passato agli studi sull'uomo [12].

Oltre che nello sviluppo del vaccino, gli animali vengono utilizzati anche per produrre anticorpi e antivirali per trattare persone già infettate. Si stanno analizzando, inoltre, i farmaci esistenti per capire se possono essere riutilizzati per il trattamento del Covid-19. Nonostante tali farmaci già esistenti sul mercato, tra cui la cloroquina per la malaria recentemente ipotizzata come utile per il coronavirus, siano già stati testati su animali, adesso vengono nuovamente sottoposti agli stessi passaggi sperimentali, aumentando il numero di vittime animali [13].

Gli scienziati cinesi hanno condotto una serie di esperimenti su cani, gatti, furetti, anatre, maiali e polli per determinare quali specie siano in grado di essere infettate dal Covid-19 [14]. La maggior parte dei test ha comportato l'iniezione del virus nel naso, l'isolamento nelle gabbie, durante il quale hanno subito tamponi nasali e rettali e, infine, l'uccisione. L'esito è a dir poco inconcludente: furetti e gatti sono i più sensibili a Covid-19, ma non sviluppano gli stessi sintomi degli umani, mentre cani, maiali, anatre e galline non sono facilmente infettati dal virus.

Una società con sede negli Stati Uniti chiamata Emergent BioSolutions sta usando i cavalli per produrre anticorpi [15], infatti, a motivo delle loro dimensioni, gli equini sono usati come fabbriche di plasma e anticorpi e vengono, spesso, dissanguati per questo scopo.

QUALI SONO I LIMITI SCIENTIFICI NELL'USO DEGLI ANIMALI PER LA RICERCA COVID-19?

La storia ci ha mostrato che i test sugli animali non sono predittivi per gli esseri umani. Gli animali non sono mini-umani, infatti, spesso non soffrono delle nostre patologie e rispondono in modo diverso ai farmaci. Ancora oggi, oltre il 90% delle nuove formulazioni farmaceutiche, che sembrano essere sicure ed efficaci negli animali, falliscono negli studi clinici sull'uomo [16]. La ricerca del vaccino contro l'HIV dura da oltre tre decenni, senza successo, nonostante centinaia di studi clinici su dozzine di tipi di vaccino che avevano mostrato risultati promettenti nei test sui primati.

I ricercatori di tutto il mondo stanno cercando di trovare il modello animale perfetto per il Covid-19, ma non ne hanno ancora identificato nessuno. Tipici "animali da laboratorio" come topi, ratti e cani non sono così sensibili come lo sono gli umani. Perfino le scimmie - considerate le specie più simili a noi - non sviluppano i sintomi più gravi che questo coronavirus provoca nell'uomo [17]. Eppure, gli animali continuano ad essere utilizzati anche se non sono, chiaramente, in grado di fornire risposte chiare.

Anche l'idea di usare topi geneticamente modificati (GM) come soluzione è caduta nel nulla. Tale ipotesi sperimentale nasce dall'insuccesso nel tentativo di infettare dei topi "normali" con il Covid-19. Per questo, alcuni scienziati sono tornati a un vecchio modello di topo GM di anni fa, che è stato "prodotto" durante l'epidemia di SARS. Li hanno fatti riprodurre in gran numero nella speranza che potessero rivelarsi utili, dopo altre modifiche e "aggiustamenti" genetici. Tuttavia, il Covid-19 ha indotto solo lievi malattie in quei topi [18].

Va sottolineato che nessuno dei "leader" nella corsa al vaccino contro il Covid-19 ha superato le prime fasi dei test a pieni voti. Come accennato in precedenza, il vaccino di Oxford (al quale ha contribuito anche l'azienda italiana Irbm di Pomezia) non è stato in grado di prevenire l'infezione o la trasmissione nelle scimmie e il vaccino Sinovac ha fornito solo una protezione parziale nei macachi, dopo essere stato testato anche su topi e ratti. Il vaccino Moderna ha portato a effetti collaterali negativi nei volontari umani nelle sperimentazioni di fase 1, tra cui nausea e febbre alta, mentre il vaccino di CanSino ha causato febbre grave nell'8% dei partecipanti alla sperimentazione.

Tali considerazioni alimentano la domanda se gli animali siano veramente utili per dare informazioni e sviluppare vaccini (o altri farmaci), specialmente quando si procede a sperimentazioni sull'uomo, nonostante risultati deludenti e/o ambigui negli animali. I ricercatori sembrano scegliere quali dati su cui concentrarsi e quali ignorare, a seconda della situazione. In effetti, un recente seminario sul Covid-19, tenuto dall'International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA), ha concluso che i test di efficacia in modelli animali (in cui questi vengono infettati dal virus dopo essere stati vaccinati) non sono necessari per progredire negli studi sull'uomo [19]. Ma queste evidenze continuano ad essere ignorate da larga parte della comunità scientifica, e gli animali utilizzati e uccisi.

QUALI SONO LE ALTERNATIVE ALL'USO DEGLI ANIMALI

Sostituire i test sugli animali non significa mettere a rischio i pazienti umani, né significa interrompere o ostacolare il progresso medico. Al contrario, la sostituzione dei modelli animali con modelli alternativi migliorerà la qualità della nostra scienza.

Per fortuna, lo sviluppo di metodi non animali sta crescendo anche grazie ad approcci innovativi in vari settori, quali i test di tossicità, quelli per i cosmetici e lo sviluppo di farmaci. Ma questo non basta, bisogna fare molto di più.

I motivi per cui i test sugli animali continuano a essere impiegati, spesso non sono basati su argomentazioni scientifiche, ma dovuti al conservatorismo culturale e metodologico all'interno dell'establishment: è più facile e più comodo fare semplicemente ciò che è sempre stato fatto, che cambiare radicalmente approccio, mettendo in discussione il proprio lavoro. Eppure è proprio grazie

a processi come questo, alla costante revisione di teorie e modelli, che la scienza ha potuto avanzare nei secoli.

Ad esempio, gli organoidi (minuscoli mini organi coltivati in vitro) [20] e i sistemi microfisiologici [21], ovvero le tecnologie "organ on a chip" sono entrambi metodi rilevanti per l'uomo, che forniscono un modello più realistico per testare nuove terapie. Attualmente entrambi i metodi vengono utilizzati con l'aggiunta di cellule immunitarie, il che è particolarmente appropriato per lo sviluppo del vaccino e può anche essere esposto ad anticorpi o al siero di persone infette o vaccinate per testarne l'efficacia.

Uno studio spagnolo ha già dimostrato che la SARS-CoV-2 può infettare vasi sanguigni umani e organoidi renali ingegnerizzati e che un enzima umano può inibirlo, promettendo un potenziale trattamento [22]. Linfonodi umani artificiali coltivati in 3D [23] sono stati creati per sviluppare modelli relativi all'immunità innata e adattativa e utilizzati nella valutazione dei vaccini antinfluenzali. È stato inoltre ottimizzato un modello di cellula 3D delle vie aeree umane [24] che può essere utilizzato per valutare l'effetto di potenziali farmaci sul sistema respiratorio nella nostra specie.

Anche gli studi su volontari umani, sia sani che infetti, sono fondamentali. Ad esempio, analisi sull'uomo hanno dimostrato che le risposte anticorpali da Covid-19 sono spesso deboli e/o calano rapidamente, consentendo la reinfezione di un individuo [25]. Studi sull'uomo hanno anche positivamente dimostrato che alcuni anticorpi contro la SARS sono stati in grado di prevenire l'infezione, e alcuni di questi hanno avuto una cross-reaction col Covid-19 [26] inducendo una risposta del sistema immunitario agli antigeni di due diversi agenti patogeni. Inoltre, si può studiare il genoma del virus tramite colture di fluidi polmonari e campioni biotici di pazienti, utili anche per indagare il danno al tessuto polmonare. Infine, è sotto osservazione l'utilizzo di vaccini con immunizzazione passiva, i cui anticorpi sono prelevati da pazienti infetti sopravvissuti, o coltivati in vitro [27].

Tra le tecniche più avanzate è importante citare i modelli matematici dei tassi di trasmissione e infezione dei virus, rivelatisi fondamentali per la comprensione e il controllo della pandemia [28], e i programmi informatici usati per lo screening dei potenziali vaccini e farmaci, basati sulla somiglianza nelle proprietà chimiche e strutturali con le terapie esistenti [29].

CONCLUSIONI

Per accelerare le scoperte mediche, e rispondere all'attuale urgenza di trovare un vaccino contro il COVID-19, che ha messo in crisi i sistemi sanitari di tutto il mondo e mietuto milioni di vittime, è fondamentale capire i meccanismi alla base dell'eziopatogenesi della sua attività infettante, conoscendo l'ospite, in questo caso l'uomo. Il virus si comporta come una "chiave" che entra dentro una ben precisa "serratura". Questa "serratura" è simile in tutta la specie umana, ma non identica - si parla infatti di polimorfismi genetici - ma soprattutto è diversa da altre specie che hanno genetica, anatomia, risposta immunitaria e un'infinità di parametri differenti da noi. Inoltre, la risposta dell'ospite non dipenderà solo dalle sue caratteristiche genetiche, ma anche dal contesto ambientale in cui è ed è stato inserito, concetto alla base dell'epigenetica, per cui ad influire sulla

risposta sono età, sesso, abitudini, presenza di altre condizioni patologiche croniche, esposizione a fumo ed altro [30].

In questo tragico momento che minaccia i nostri affetti più cari e le nostre sicurezze quotidiane, dobbiamo pretendere una ricerca innovativa che possa far fronte all'emergenza sanitaria che stiamo vivendo. Le risposte per curare l'uomo (e l'intero Pianeta), non sono nei topi o nei gatti, ma nei modelli human-based.

La stessa Commissione Europea ha recentemente lanciato una consultazione sul futuro della ricerca e dell'innovazione [31] per valutare come rispondere con tecniche innovative e affidabili al problema del Covid-19. L'Italia e le Istituzioni europee devono cogliere quest'ultima opportunità per tradurre concretamente quanto La legge chiede da anni e investire nei metodi alternativi.

IL MANIFESTO LAV #NONCOMEPRIMA

Si tratta di una richiesta che LAV ribadisce anche nel suo Manifesto "Non torniamo come prima", in cui avanza 6 proposte di cambiamento per agire sulle cause della pandemia ed evitarne di future. Tra queste: investire concretamente nella prevenzione delle malattie e nella ricerca scientifica "human based", riconoscendo la sperimentazione con metodi sostitutivi all'uso degli animali come l'unica strada possibile per una ricerca davvero utile ed innovativa.

PER ADERIRE: www.lav.it/manifesto

* * *

BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0261192919899853>
- [2] [nature.com/articles/d41573-020-00073-5](https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5)
- [3] [who.int/who-documents-detail-redirect/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines](https://www.who.int/who-documents-detail-redirect/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines)
- [4] allianceforscience.cornell.edu/blog/2020/06/what-are-the-top-5-most-promising-covid-19-vaccine-candidates/
- [5] livescience.com/coronavirus-vaccine-trial-no-animal-testing.html
- [6] [nytimes.com/2020/04/27/world/europe/coronavirus-vaccine-update-oxford.html](https://www.nytimes.com/2020/04/27/world/europe/coronavirus-vaccine-update-oxford.html)
- [7] [telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/oxford-university-coronavirus-vaccine/](https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/oxford-university-coronavirus-vaccine/)
- [8] [businessinsider.com/coronavirus-vaccine-quest-18-months-fauci-experts-flag-dangers-testing-2020-4?r=US&IR=T](https://www.businessinsider.com/coronavirus-vaccine-quest-18-months-fauci-experts-flag-dangers-testing-2020-4?r=US&IR=T)
- [9] [theguardian.com/world/2020/may/22/why-we-might-not-get-a-coronavirus-vaccine](https://www.theguardian.com/world/2020/may/22/why-we-might-not-get-a-coronavirus-vaccine)
- [10] ibid 9

- [11] *ibid* 8
- [12] pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32090616/
- [13] biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.093195v1
- [14] sciencemag.org/content/early/2020/05/06/science.abc1932
- [15] sciencemag.org/content/368/6494/1016
- [16] sciencemag.org/news/2020/04/mice-hamsters-ferrets-monkeys-which-lab-animals-can-help-defeat-new-coronavirus
- [17] qz.com/1837094/how-lab-animals-are-helping-scientists-fight-covid-19/
- [18] bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf
- [19] sciencemag.org/news/2020/04/covid-19-vaccine-protects-monkeys-new-coronavirus-chinese-biotech-reports
- [20] *ibid* 17
- [21] ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245508/
- [22] ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723307/
- [23] sciedirect.com/science/article/pii/S1359644618301582
- [24] sciedirect.com/science/article/pii/S0092867420303998
- [25] sciedirect.com/science/article/pii/S0168165610001082
- [26] pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182718/
- [27] news-medical.net/news/20200504/Human-endemic-coronavirus-reinfection-possible-after-recovery.aspx
- [28] biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.095414v1.full.pdf
- [29] sciencedaily.com/releases/2020/05/200512133753.htm
- [30] <https://www.upmcitaly.it/covid19/covid-19-categorie-piu-rischio/>
- [31] <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12495-Communication-on-the-future-of-research-and-innovation-and-the-European-Research-Area>

Ufficio stampa LAV

press@lav.it - 320 6770285

stampa@lav.it - 3290398535

TW @LAVonlus

FB @Lavonlus

IG @LAV_Italia

www.lav.it