

Uomini e topi più simili di quanto sembri

Gli studi preclinici utilizzano modelli animali e le agenzie regolatorie richiedono espressamente la sperimentazione in vivo prima di approvare l'immissione in commercio di nuovi farmaci. Ciò che si scopre nell'animale è applicabile anche all'uomo, con qualche limite. Ecco perché

“ 9 SU 10 SONO RODITORI ”

In Italia, l'88 per cento degli animali usati per la ricerca nel 2017 è costituito da roditori: 2 su 3 sono topi e 1 su 5 è un ratto. Un altro 11 per cento è rappresentato da pesci e uccelli (quasi esclusivamente polli). I dati, pubblicati sulla *Gazzetta Ufficiale*, vengono raccolti dal Ministero della salute che rilascia le autorizzazioni alla sperimentazione animale e tiene traccia di ogni

animale coinvolto. Perché si usano i topi? Perché il loro genoma è molto simile a quello dell'uomo (in media l'85 per cento delle sequenze di DNA che contengono le informazioni necessarie per sintetizzare le proteine è identico tra uomo e topo), perché sono animali piccoli e quindi facili da allevare, perché si riproducono velocemente e perché nel tempo i ricercatori hanno messo a punto molti strumenti molecolari

(per esempio anticorpi) e genetici che non sono invece disponibili per altre specie. “Gli studi di biologia di base in cui si esplorano i meccanismi fondamentali di funzionamento della cellula si possono condurre in vitro, sulle colture cellulari. Anzi, probabilmente sono persino più accurati. Ma gli studi applicativi, in cui c'è un intervento terapeutico sperimentale, devono per forza essere fatti in vivo, ovvero impongono il passaggio nell'animale” conclude Trusolino.

In questo articolo:

- modello animale
- ricerca di base
- sperimentazione clinica

a cura di **ELENA RIBOLDI**

Una domanda che viene spesso rivolta ai ricercatori è: “È davvero possibile trasferire all'uomo i risultati ottenuti nei topi e in altri animali?”. La domanda è non solo lecita ma molto naturale, visto che a chiunque balza all'occhio come un essere umano sia molto diverso da un topo. Ne abbiamo parlato con Livio Trusolino, che dirige il Laboratorio di oncologia traslazionale dell'Istituto oncologico di Candiolo (Torino). In ricerca, l'aggettivo “traslazionale” è una parola chiave perché indica proprio la capacità di trasferire alla clinica (quindi all'uomo) le scoperte fatte negli studi di base, di cui la fase animale è una delle tappe più importanti.

■ Un passaggio fondamentale

I risultati ottenuti nell'animale sono considerati indicativi di ciò che avviene nell'uomo perché la maggior parte dei geni che ci sono nel DNA umano esistono anche in quello degli animali. Questo fa sì che i processi biochimici e le risposte cellulari siano, se non identici, perlomeno molto simili. “Oltre ai geni, condividiamo con l'animale un sistema complesso, il che permette di utilizzare il cosiddetto ‘principio di analogia’. Nel caso dell'oncologia si tratta dell'ambiente che circonda il tumore e lo condiziona, nel caso della neurologia delle intricate connessioni neurali. Inoltre l'attività degli enzimi del fegato è analoga, e questo è importante per gli studi di tossicità, dato che il fegato è l'organo che metabolizza i farmaci. Si può dire che il principio di analogia si applica a tutti i sistemi dell'organismo” spiega Trusolino. “Nell'ambito dell'oncologia, la sperimentazione animale è un passaggio fondamentale per la valutazione dell'efficacia di qualunque tipo di terapia. I risultati che noi ottenevamo nelle linee cellulari coltivate in vitro suggeriscono una possibile effica-

cia terapeutica, ma non la dimostrano in modo definitivo. Questo perché soltanto la complessità di un organismo intero, in questo caso dell'animale, permette di verificare le influenze reciproche dei vari organi e sistemi che nelle linee cellulari (semplici colture in vitro di un tipo solo di cellule) non ci sono: quello dell'animale è un sistema più stringente, che fornisce ulteriore affidabilità a uno studio.”

■ Successi e fallimenti

È innegabile che la sperimentazione animale non sia infallibile: alcune molecole che si sono dimostrate attive nei modelli animali non hanno soddisfatto le aspettative quando sono state sperimentate sull'uomo, ma se non altro i ricercatori erano sufficientemente certi che non fossero tossiche. La soluzione ideale sarebbe testare le terapie direttamente sull'uomo, ma questo ovviamente non è considerato etico ed è quindi illegale. “Il modello animale rappresenta dunque la situazione più vicina a ciò che si verifica davvero nell'essere umano. Molto spesso il mancato successo nell'uomo di terapie che hanno funzionato nel topo è legato anche al modo in cui si sperimenta: non sempre si riesce a essere così precisi nella selezione dei pazienti come invece si riesce a fare con gli animali, nei quali si controllano tutti i parametri fisiologici. In oncologia, molti studi sull'uomo sono falliti non perché il farmaco non funzionasse, ma perché i pazienti erano stati selezionati in maniera non corretta.”

■ Un disegno ben fatto

Per chiarire il concetto, Trusolino ci descrive i risultati di una ricerca, pubblicati sulla rivista *The Lancet*, svolta dal suo gruppo anche grazie al contributo AIRC. Analizzando il DNA dei tumori del colon, i ricercatori hanno notato che in alcuni malati invece che esserci due copie di un certo gene ci sono più copie (un'anomalia chiamata “amplificazione genica”). Prelevando frammenti di tumore dai pazienti e impiantandoli nei topi, hanno osservato che somministrando all'animale una combinazione di due farmaci antitumorali il tumore si riduceva solo se esprimeva molte copie del gene oggetto dello studio: essendoci molte copie, venivano prodotte grandi quantità della proteina codificata da quel gene e il tumore diventava “dipendente” dalla proteina che rappresentava il bersaglio dei farmaci. “Abbiamo deciso, per la selezione dei pazienti su cui testare la terapia, che dovessero avere almeno sei copie del gene che stavamo studiando. Questa scelta ha ridotto drasticamente il numero di soggetti che potevano entrare a fare parte della sperimentazione, ma lo studio ha avuto successo. Se fossimo stati più permissivi nella selezione probabilmente sarebbe fallito, perché avremmo incluso pazienti con un'amplificazione bassa che non avrebbero risposto. Il fallimento di uno studio clinico, quindi, spesso è legato a un disegno sperimentale non corretto, a fronte di studi sul topo che sono invece positivi e che lo sarebbero anche sull'uomo se trasferiti con la stessa precisione.”

