

# Modelli animali

## Introduzione

Per tutti i tipi di medicinali e tutti gli studi clinici nel processo di sviluppo di farmaci, l'utilizzo di modelli non clinici e di specie animali adeguati è fondamentale per ottenere dati predittivi per gli esseri umani. Per la maggior parte dei nuovi farmaci, ciò si realizza applicando strategie su base scientifica. Questo è vero in particolare nello studio di farmaci di origine biologica. Pertanto, vengono profusi molti sforzi nella selezione dei sistemi d'analisi e delle specie animali più predittivi.

## Selezione di un modello animale

La selezione di una specie animale si basa sulle somiglianze tra quest'ultima e gli esseri umani, ad esempio per quanto riguarda:

- la farmacodinamica (farmacologia della sicurezza)
- la farmacocinetica
- la fisiologia e patofisiologia.

La farmacodinamica (l'azione dei farmaci sull'organismo) in specie animali deve essere comparabile con quella degli esseri umani. Il target, l'omologia strutturale (gli antenati comuni), la distribuzione, i meccanismi di comunicazione cellulare e gli effetti del farmaco devono essere tutti presi in considerazione.

Al fine di calcolare le dosi iniziali nei primi studi clinici e predire le dosi terapeutiche di quelli successivi, gli studi non clinici raccolgono informazioni riguardo alla farmacocinetica (l'azione dell'organismo sul farmaco) del composto candidato; i calcoli devono essere effettuati sulla

base dei risultati provenienti dagli studi tossicologici. Nel caso di farmaci biologici, i calcoli sono spesso basati sulla risposta dell'organismo al medicinale.

Nella selezione di un modello animale, è importante valutare la fisiologia e la patofisiologia delle specie animali in questione contro quella degli esseri umani. Tradizionalmente, per predire l'efficacia e la sicurezza nei pazienti, che essendo malati hanno di per sé una fisiologia alterata, venivano usati animali sani. Oggi quindi, negli studi non clinici sono usati di frequente modelli animali con la malattia in oggetto. Per estrapolare dati da gruppi speciali come le popolazioni pediatriche e geriatriche o di donne gravide, devono essere fatte considerazioni particolari.

La scelta delle specie animali dipende anche da considerazioni pratiche, come la loro disponibilità e la facilità con cui possono essere utilizzate negli ambienti e nelle procedure di laboratorio. Prima della selezione delle specie, sono spesso applicati test di screening.

Tra gli esempi di modelli animali sono inclusi:

- il ratto (osteoporosi, malattie infiammatorie, diabete, obesità, disfunzioni cardiovascolari, malattie neurodegenerative, tumori)
- la scimmia (osteoporosi, malattie infiammatorie)
- il maiale (disfunzioni cardiovascolari come l'ipertensione)
- il topo (tumori, alcune malattie genetiche).

## **Esempi specifici di modelli animali**

A meno che non siano inadatti a causa di differenze farmacodinamiche, farmacocinetiche e/o patofisiologiche, ratti e cani sono una scelta comune di modello animale in studi di tossicità generale (studi di tossicità a dose ripetuta).

Negli studi di tossicità riproduttiva, i ratti sono di solito selezionati per la valutazione degli effetti sulla fertilità, lo sviluppo embrio-fetale e la tossicità pre- e post-natale. Per la valutazione della tossicità embrio-fetale, il coniglio è di norma selezionato come seconda specie di non roditori. Se quest'ultimo risulta inadatto, per gli studi di tossicità riproduttiva possono essere presi in considerazione i primati: ciò si verifica spesso nel caso di prodotti biotecnologici.

Gli studi di carcinogenicità a lungo termine di solito utilizzano ratti, topi o criceti. In disegni di studi a breve termine, valutazioni supplementari del potenziale carcinogenico usano generalmente topi transgenici.

Altri tipi di studio non clinico si rivolgono ad aspetti specifici relativi alla sicurezza, come il potenziale di dipendenza (roditori, primati), i vaccini (furetti), l'immunotossicità (topi), l'ipersensibilità (porcellino d'india) e la tossicità dermatica e topica (maiale).

Per alcuni studi, i modelli più comuni non sono applicabili. In questi casi, i sostituti abituali sono criceti, gerbilli o porcellini d'India per i ratti e maialini nani o scimmie per i cani.

In alcuni casi, in particolare con farmaci derivati da organismi viventi, non è possibile stabilire specie animali "adeguate" o predittive: in tali situazioni, sono consigliati approcci alternativi, inclusi l'utilizzo di animali transgenici adatti che esprimano il target umano o l'uso di proteine aventi le stesse caratteristiche strutturali e configurazioni genetiche (proteine omologhe).

## **Allegati**

- **Presentazione: Sviluppo non clinico**

Size: 394,828 bytes, Format: .pptx

Presentazione sullo sviluppo non clinico dei farmaci. Questa presentazione si occupa degli obiettivi di sviluppo non clinico, attività di background (inclusa la fabbricazione del principio attivo necessario), tipi di studio non clinico, specifiche sulla creazione di modelli animali, considerazioni sulle tempistiche e sulla durata e risultati non clinici che potrebbero interrompere lo sviluppo di un composto candidato.

A2-2.02.2-V1.1