



Istituto Zooprofilattico Sperimentale  
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

Roma, 14-19 Ottobre 2019



**TOR VERGATA**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA



**CIMEA**  
Centro Interdipartimentale di Medicina Comparata,  
Tecniche Alternative ed Acquacoltura



Consiglio Nazionale  
delle Ricerche

## **BENESSERE DEGLI ANIMALI DA LABORATORIO E METODI ALTERNATIVI ALLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE**

**C.I.M.E.T.A.**

**Centro Interdipartimentale per  
La Medicina Comparata, le Tecniche alternative e l'Acquacoltura**

# **Biologia degli animali da laboratorio**

## **Gli Animali da Laboratorio**

-Mammiferi

*Roditori*

*Lagomorfi*

*Carnivori*

*Ungulati*

*Primati*

-Uccelli

-Rettili

-Anfibi

-Pesci

## Studi preclinici

Ricerca in vitro  
(5.000)

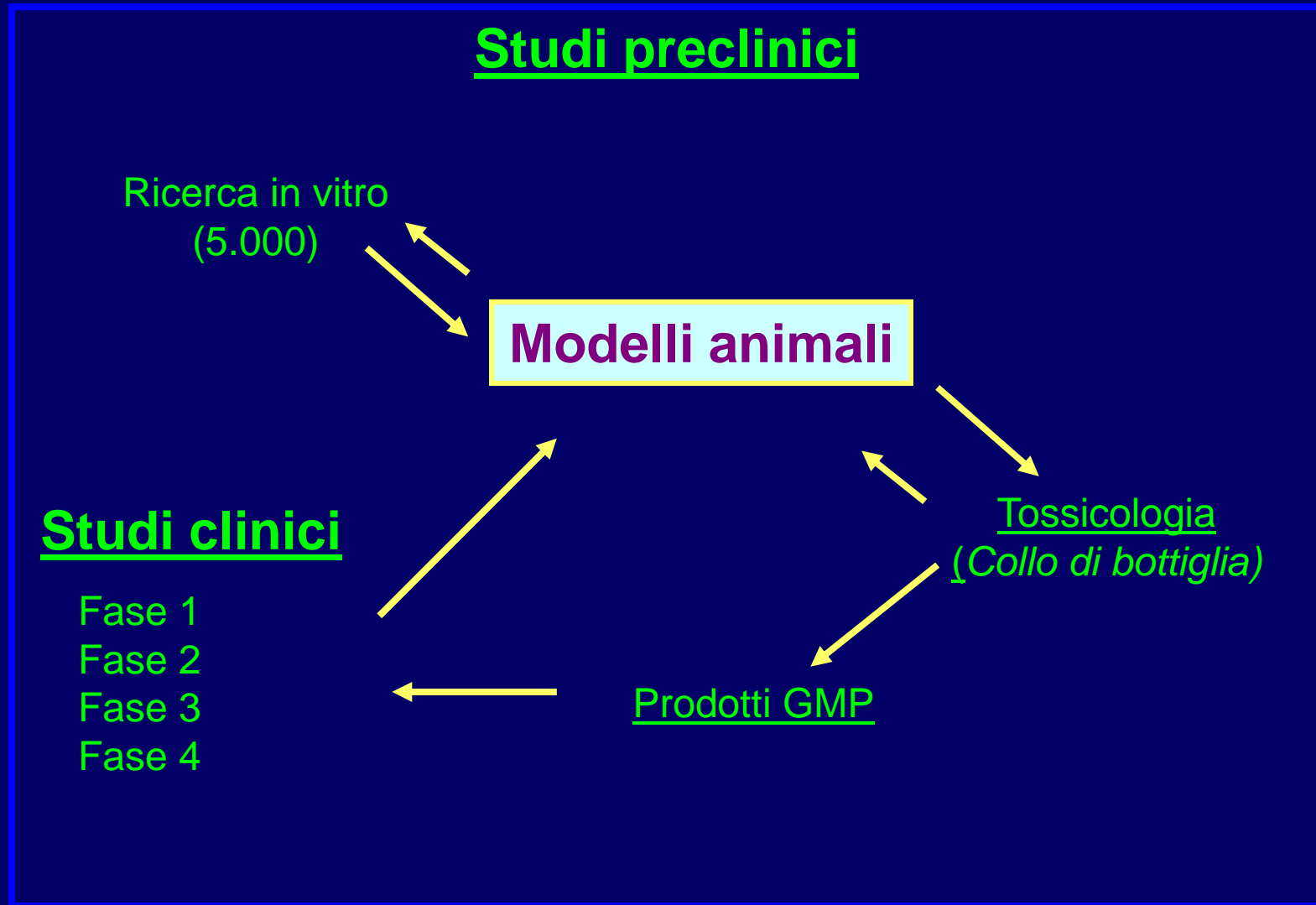
**Modelli animali**

Tossicologia  
(Collo di bottiglia)

Prodotti GMP

## Studi clinici

Fase 1  
Fase 2  
Fase 3  
Fase 4



## TASSONOMIA

Ordine: *Rodentia*

Sottordine: *Myomorpha*

Famiglia: *Muridae*

Genere: *Mus*

Specie: *Mus musculus*

Sotto specie: *Mus musculus domesticus* (il classico topo di casa)

*Mus musculus musculus*



- # I topi vengono usati nella ricerca scientifica sin dal 1600
- # Lo sviluppo dei topi da laboratorio come animali modello per la ricerca iniziò realmente con gli esperimenti di genetica nei primi anni del 1900

## ❖ Il topo da laboratorio

---

Campi di utilizzo nella ricerca biomedica

- ✓ Genetica
- ✓ Cancro
- ✓ Immunologia
- ✓ Tossicologia
- ✓ Metabolismo
- ✓ Sviluppo biologico
- ✓ Diabete
- ✓ Obesità
- ✓ Invecchiamento
- ✓ Ricerche cardiovascolari

- Facile stabulazione e manipolazione
- Allevamento semplice
- Tempo di generazione breve
- Grandi cucciolate
- Sviluppo embrionale e ciclo di vita rapidi (2 anni)
- Condividono circa il 95% del loro genoma con quello Umano



### COMPORTAMENTO (1)

- ~ Specie sociale
- ~ I ferormoni influenzano vari comportamenti sociali (Freezing)
- ~ L'attività e i pasti si svolgono la sera ed è classificato come notturno
- ~ Comportamento curioso ed esplorativo
- ~ Vista esigua (non possono vedere il rosso) compensata da un buon udito e buon olfatto
- ~ Il topo non è in grado sudare, quindi loro dormono nei periodi caldi della giornata mentre sono attivi la notte così da evitare l'ipertermia
- ~ La lunga coda glabra è utilizzata come un condotto per la regolazione termica
- ~ Caratteri comportamentali differenti tra i vari ceppi ( es: BALB/c, CD1, C57BL/6)  
<https://www.jax.org/strain/000651>
- ~ I topi maschi possono combattere tra di loro per varie cause, come stabilire la gerarchia e difendere il territorio



## COMPORTAMENTO (2)

- Fabbisogno giornaliero di acqua : 5 ml
- Fabbisogno giornaliero di cibo : 5 gr
  
- Peso maschio adulto: 25-40 gr
- Peso femmina adulta: 20-40 gr

### Coprofagia

- # topi e ratti sono coprofagi → 1/3 dell'assunzione nella dieta è composta da feci
- # Importanti per le vitamine
- # Direttamente dall'ano – il pavimento con la griglia ne impedisce l'assunzione
- # Impedendo la coprofagia diminuisce la crescita del 10-20 %

## COMPORTAMENTO (3)

### Barbering/Effetto Dalila/ tricotillomania

La perdita localizzata di pelo e baffi, senza presenza di una ferita, con margini ben definiti tra le aree che hanno perso il pelo e quelle normali; molto più frequenti nelle femmine



Inflitti su topi subordinati da topi dominanti i quali solitamente mantello e baffi rimangono normali





## COMPORTAMENTO (4)

- Comportamenti come scavare una tana e nidificare; aiutano i topi a mantenere la propria temperatura corporea
- La fornitura di abbondante lettiera e altri materiali; incoraggiano tali attività



L' avvolgimento del materiale di nidificazione intorno alle dita delle zampe causa necrosi e desquamazione della pelle delle dita e può essere associata cause di infarto

## CARATTERISTICHE ANATOMICHE E FISIOLOGICHE

### Udito e vocalizzazioni

- # I topi hanno un campo uditivo diverso da quello dell' Uomo
- # I topi recepiscono le alte frequenze in modo migliore rispetto agli umani

### Melanismo

- # Topi pigmentati come il C57BL/6 sono caratterizzati da pigmenti di melanina localizzati nelle valvole del cuore, nella capsula splenica, nelle trabecole, nelle meningi, nei vasi cerebrali e ghiandole paratiroidi



Take a look below and find out how our hearing ranges compare to other animals from around the world – did you know a mouse can hear even able to hear any of Barry White's soulful howls?



Turtles don't have outer ears like humans do. They have thin flaps of skin that cover internal ear bones, meaning they can hear vibrations and low frequency sounds – but that's about it.



When blown forcefully, a police whistle establishes a Hz frequency of around 2,500 Hz, meaning both goldfish and turtles are unable to hear them.



A frog wouldn't be able to experience the full spectrum of Mariah Carey's voice, an ear of high tone in the song 'Fantasy' is possible at a frequency of 3,334 Hz.



Canaries are well-known for singing along all day long, so what'd have thought their hearing wouldn't be that great?



Despite their reputation, pigeons are extremely intelligent animals. As well as being able to hear distant storms, they are even able to read human facial expressions – a level of self-recognition.



As well as having good hearing, elephants are able to sniff out water up to 12 miles away and are well-known for their incredible memory.



The similarities between us and chimps are obvious, even when it comes to their keen right down to both species' ability to hear.



Unfortunately for humans, we can both hear and understand (to a degree) PSY's Gungum Style.

# BUT WE'RE NOT QUITE DONE 'EAR

Despite being the 'boss' of the house, humans typically have a hearing range under half of that of most household pets.



This shows exactly why your dog can hear the postman approaching from down the road, and why dogs are so good at alerting to you to any intruders.



How do you think cats can hear birds and mice so easily and proceed to bring them into your house as a present?



What a shame – if a mouse and turtle found a language they could both speak, they wouldn't be able to hear each other! Mice have great hearing, but can't hear the lower sounds that most animals can hear.



Because of their poor eyesight, bats rely heavily on their hearing to find their way around. By using 'echolocation' they can work out when walls and other objects are in their way.



Because of their poor eyesight, bats rely heavily on their hearing to find their way around. By using 'echolocation' they can work out when walls and other objects are in their way.



Most sound reception in a beluga whale happens in the fat-filled lower jawbone, which conduct sound waves through the jaw to bones in the middle ears.



Dolphins are incredibly intelligent animals that use their lower jawbone to assist with hearing, as well as using echolocation similarly to bats, although dolphins do this via their antenna-like teeth. They also have heightened sensitivity to touch – but have little to no ability to smell.



Related to dolphins and whales, the porpoise has the largest hearing range of any animal known on the planet.



So there we have it; no matter how talented you think people are, we all have our limitations.

Some animals are faster than humans, some are stronger and a significant number of animals have much better hearing.

BROUGHT TO YOU BY



# CARATTERISTICHE ANATOMICHE E FISIOLOGICHE

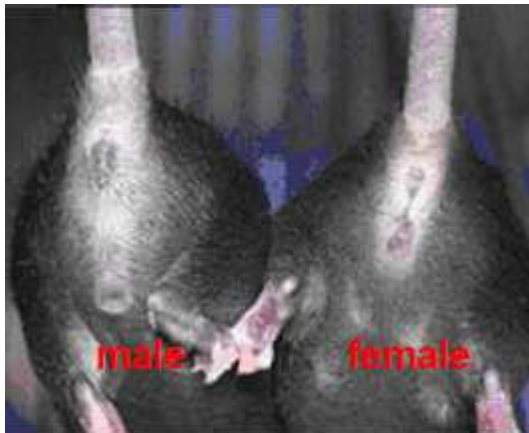
## Melanismo

- # Topi pigmentati come il C57BL/6 sono caratterizzati da pigmenti di melanina localizzati nelle valvole del cuore, nella capsula splenica, nelle trabecole, nelle meningi, nei vasi cerebrali e ghiandole paratiroidi





## Il sessaggio



# i maschi hanno una distanza ano-genitale doppia rispetto alle femmine

## Il sessaggio



### Riproduzione (Monogami o poligami)

Il *Mus musculus* è una **specie poliestrale** continua pertanto è in grado di riprodursi durante tutto l'anno. Il **primo estro** si manifesta a 28-40 giorni ma per il primo accoppiamento è meglio aspettare almeno fino ai 50-60 giorni di età poiché un animale troppo giovane potrebbe essere ancora non adeguatamente sviluppato; un accoppiamento eccessivamente precoce ne comprometterebbe la vita riproduttiva oltre ad aumentare il rischio di sottosviluppo e difetti nell'accrescimento dell'animale stesso e rischio di morte per i feti. Al contrario un accoppiamento tardivo (oltre le 10 settimane) può comportare distocie (problemi di parto), saldatura irreversibile della sinfisi pubica, infarcimento di grasso del canale del parto, agalassia per mancato sviluppo della mammella e cisti ovariche.

Il ciclo dura **4-5 giorni con l'estro di 12 ore**. Eccetto l'estro post partum (14-28 ore dopo il parto) non ci sono altri calori durante la lattazione e se l'estro post partum non viene sfruttato il ciclo riprenderà 2-5 giorni dopo lo svezzamento.

Allattamento e gravidanza simultanea allungano la gravidanza successiva di 3-5 o più giorni per ritardo nell'impianto embrionale. La placenta è di tipo emo-coriale quindi permette il passaggio di anticorpi al feto prima ancora dell'assunzione del colostro. La produzione ottimale di piccoli si ha tra la seconda e l'ottava gravidanza. I piccoli nascono dopo 19-21 giorni e si presentano glabri e ciechi

## PLUG COPULATORIO O VAGINALE

- È composto da sperma, fluidi eiaculatori e muco
- È di colore biancastro, opaco ed ha un consistenza cerea, è visibile all'interno o può protrudere leggermente dall'apertura vaginale
- Si forma in seguito alla copula e indica un successo nell'incontro
- Permanenza 16-24 ore: pertanto la femmina potrà accoppiarsi una sola volta al giorno





## RILEVAZIONE DELL'ESTRO

- **proestro**: molte cellule epiteliali nucleate e poche cheratinizzate
- **estro**: molte cellule epiteliali cheratinizzate
- **metaestro**: poche cellule cheratinizzate e leucociti
- **diestro**: principalmente leucociti



### Estro:

- ✓ Tessuto vaginale gonfio
- ✓ Tessuto umido
- ✓ Apertura vaginale evidente
- ✓ membrana della Mucosa rosa/viola brillante

### Non Estro:

- ✓ Privi di gonfiore evidente
- ✓ Tessuti asciutti
- ✓ Apertura vaginale chiusa
- ✓ membrana della mucosa pallida



## CARATTERISTICHE ANATOMICHE E FISIOLOGICHE

### Sangue

# I valori ematologici possono variare in base a: tipo di ceppo, provenienza, età, sesso, al metodo di prelievo, condizioni ambientali, stato dell'agente patogeno e laboratorio

Parameter	Reported mean values	Units
Packed cell volume	38.5-45.1	%
Red blood cell number	5.0-9.5	$10^6$ cells/mm <sup>3</sup>
Hb concentration	10.9-16.3	g/dL
MCV	48.0-56.0	fL
MCH	11.9-19.0	pg
MCHC	25.9-35.1	g/dL
Platelets	1084-1992	$10^3$ platelets/ $\mu$ L
White blood cells	3.0-14.2	$10^3$ cells/ $\mu$ L
Neutrophils	0.46-2.20	$10^3$ cells/ $\mu$ L
Eosinophils	0.00-0.38	$10^3$ cells/ $\mu$ L
Basophils	0.00-0.09	$10^3$ cells/ $\mu$ L
Lymphocytes	3.22-11.20	$10^3$ cells/ $\mu$ L
Monocytes	0.40-1.43	$10^3$ cells/ $\mu$ L

## ❖ Il topo da laboratorio

### Urina

- # Urina limpida o gialla, con un peso specifico di circa 1.040-1.080, il pH è 5, è caratterizzata dal possedere una larga quantità di proteine normalmente escrete

parametri	Valori di riferimento del topo	Valori di riferimento dell'uomo
Colore	Limpido o leggermente giallo	Giallo paglierino
Volume	0.5-2.5 mL/24h	1-2 L/24h
Peso specifico	1.040	1002 a 1028 g/L
pH	5.0	5.0-6.0
Glucosio	0.5-3.0 mg/24h	Assente
Proteine	0.6-2.6 mg/24h	<80 mg/24h



## CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE

Nell'urina sono presenti un complesso di proteine, chiamate *major protein urins* ([MUPs](#)), con diverse funzioni sociali. Queste sostanze rappresentano circa il 99% del contenuto proteico dell'urina del topo e nei maschi sono presenti in concentrazione cinque volte maggiore che nelle femmine; difatti delimitano il territorio e rendono le femmine più disponibili. Queste proteine hanno numerose varianti individuali e contribuiscono a creare l'"impronta personale", inoltre, molte di esse indotte dal testosterone, sono presenti solo nella urina dei maschi.

I principali effetti dei feromoni urinari descritti nel topo (ma presenti anche in altri mammiferi) sono:

**Effetto Vanderbergh:** l'urina dei topi maschi accelera la comparsa della pubertà nelle femmine.

**Effetto Whitten:** le femmine in cui c'è stata soppressione del ciclo estrale quando sono esposte all'urina del topo maschio riprendono la ciclicità sincronizzando i calori.

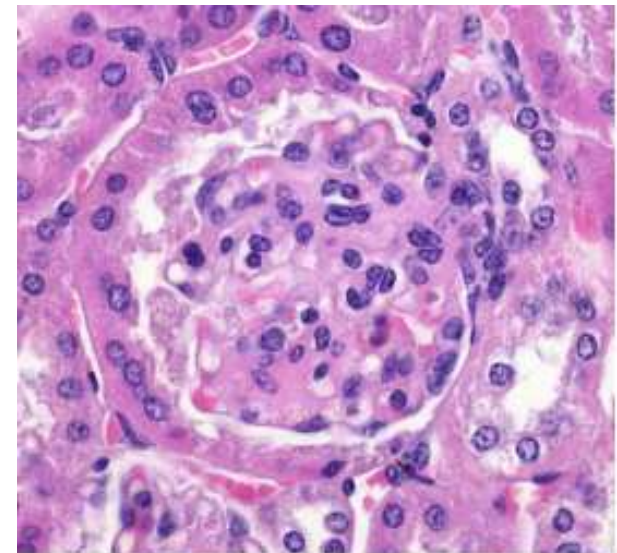
**Effetto Lee-Boot:** La coabitazione di sole femmine adulte provoca la soppressione del ciclo estrale

(Effetto pseudogravidanza/prlungamento del ciclo).

**Effetto Bruce:** Se una femmina appena fecondata viene esposta all'urina di un maschio estraneo nelle prime ore dopo l'accoppiamento, l'impianto in utero non avviene

## DIMORFISMO SESSUALE

- # Ghiandole salivari: nei maschi sessualmente maturi la ghiandola sottomandibolare è quasi il doppio rispetto a quella delle femmine; le ghiandole paratiroidi sono anche più grandi
- # Ghiandole surrenali: la zona X (quarta zona corticale) subisce una vacuolizzazione nelle femmine ma non nei maschi
- # Reni: nei maschi maturi l'epitelio che ricopre il foglietto parietale della capsula di bowman è cuboidale, mentre è piatto nelle femmine



**PARAMETRI BIOLOGICI DEL TOPO**

PARAMETRI	VALORE TIPICO
Numeri di cromosomi	40
Aspettativa di vita	2-3 anni
Peso corporeo adulto	20-40 gr.
Temperatura corporea	36.5-38.0 °C
Tasso metabolico	180-505 kcal/Kg/gg (30 nell'uomo)
Fabbisogno di cibo	12-18 gr/100 gr del peso corporeo/gg
Fabbisogno di acqua	15 ml/100 gr del peso corporeo/gg
Ritmo respiratorio	80-230 respiri/min
Ritmo cardiaco	500-600 battiti/min

Se il cuore batte meno si vive più a lungo:

Tartaruga	6 battiti al minuto	150 anni di vita
Elefante	30 battiti al minuto	70 anni di vita
Cavallo	44 battiti al minuto	40 anni di vita
Mucca	65 battiti al minuto	22 anni di vita
Maiale	70 battiti al minuto	25 anni di vita
Balena	80 battiti al minuto	20 anni di vita
Cane	90 battiti al minuto	15 anni di vita
Gatto	150 battiti al minuto	15 anni di vita
Scimmia	190 battiti al minuto	15 anni di vita
Coniglio	205 battiti al minuto	9 anni di vita
Criceto	450 battiti al minuto	3 anni di vita
Colibrì	600 battiti al minuto	0,5 anni di vita

### ALLEVAMENTO-1

	TOPI
Età della maturità sessuale	6-7 settimane nei maschi 4-5 settimane nelle femmine
Durata del ciclo estrale	4-5 giorni
Tipo di ciclo estrale	i topi sono in continuo poliestro durante tutto l' anno
Durata della gestazione	19-21 giorni
Dimensione della cucciolata	10-12 cuccioli
Peso medio alla nascita	0.5-1.5 gr
Età allo svezzamento	21-28 giorni
pseudogravidanza	10-13 giorni





## ALLEVAMENTO-2

- ~ La potenzialità riproduttiva murina tipicamente diminuisce dopo 8-10 mesi di vita
  - ~ Per aumentare la produttività nella riproduzione dei maschi → si usa il sistema ad harem (2 o più femmine per ciascun maschio)
  - ~ Per aumentare il numero di cuccioli svezzati per ogni cucciolata → si sposta la femmina in una gabbia separata prima del parto
  - ~ Per massimizzare il contributo genetico per la colonia da ogni maschio → si usa un sistema di rotazione, nel quale il maschio è spostato da una gabbia ad un'altra con femmine diverse
- 
- ~ Scarsità delle cure materne può essere influenzata dal ceppo, dalle condizioni ambientali o dal cucciolo stesso
  - ~ Per promuovere la sopravvivenza dei cuccioli più deboli → rimozione di alcuni cuccioli oppure il passaggio incrociato con madri con cucciolate di età simile
  - ~ Per migliorare il successo nell'allevamento → si usano 2 femmine, in modo tale che possano aiutarsi a vicenda nelle cure dei cuccioli

# *Rattus norvegicus*



## TASSONOMIA

Ordine: *Rodentia*

Famiglia: *Muridae*

Genere: *Rattus*

Il genere comprende  
attualmente 60 specie

Specie: *Rattus norvegicus*



## ***Rattus norvegicus***

- ~ A dispetto del suo nome, è originario della Cina. In Europa dal 1700
- ~ Lunghezza 25 cm (o più), più coda glabra più corta del corpo
- ~ Peso fino a 1 kg
- ~ Animale sociale
- ~ Ogni femmina può dar vita fino a 7 cucciolate dai 3 ai 15 piccoli
- ~ Fertile dopo 18 ore dal parto
- ~ Onnivoro ma predilige cibi ad elevato contenuto proteico
- ~ Predatori (piccoli roditori, insetti, pulcini, uova, conigli, molluschi)
- ~ Ottimo animale da compagnia
- ~ Lato aggressivo, se messo alle strette
- ~ Salto fino a 70 cm di altezza e più di un metro di lunghezza
- ~ Acrobata e arrampicatore
- ~ Ottimo nuotatore, resistenza in immersione

# DATI BIOLOGICI DI BASE DEL RATTO

Peso corporeo	300-500g (250-300 g)
Superficie corporea	10.5 (wt. in grams) <sup>2/3</sup>
Periodo di vita	2-3 years
Cromosomi	42
Consumo cibo	5 gm/100 gm/day
Consumo acqua	10-12 ml/100 gm/day
Maturità Riproduttiva	65-110 days
Periodo di gestazione	21-23 days
Svezzamento	21 days
Temperatura corporea	37.5-38.5C
Ritmo Cardiaco	300-500 beats per minute
Ritmo respiratorio	85-110 per minute
Volume del sangue	60 ml/kg

# Video

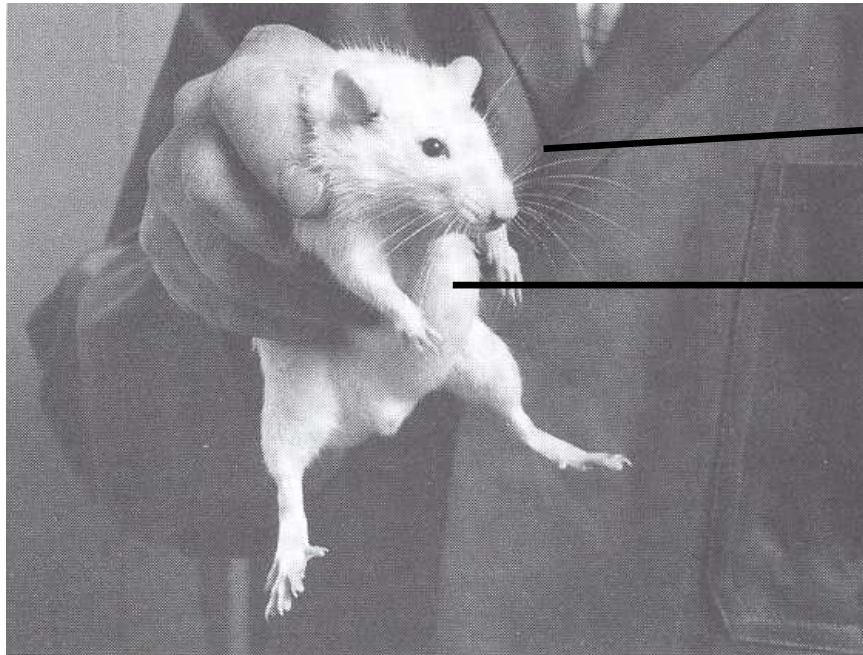
<https://www.youtube.com/watch?v=0t2VPBF6Kp4>

<https://www.youtube.com/watch?v=jAQSEO25fa4>

<https://www.youtube.com/watch?v=SCbyXCC8OWY>

**Formula dentale:** Incisivi 1/1 Canini 0/0 Premolari 0/0 Molari 3/3

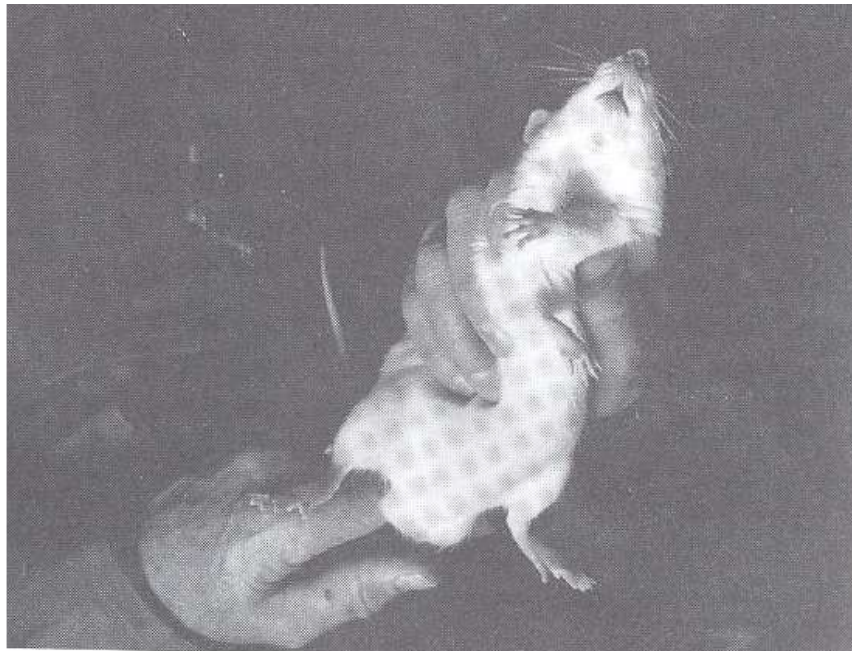




Ghiandola di Harder  
(porfirina)

Assenza di cisifellea

**CORRETTE MODALITA'  
DI MANIPOLAZIONE DEL RATTO**



Poco aggressivi tra loro



# Porfirina dalla ghiandola di Harder



"**rearing**" l'animale che si solleva sulle zampe posteriori

"**grooming**" che consiste nello strofinamento del corpo con le zampe o strofinamento delle zampe sulla testa.





# CONIGLIO

**ANIMALE SOCIALE**

TASSONOMIA

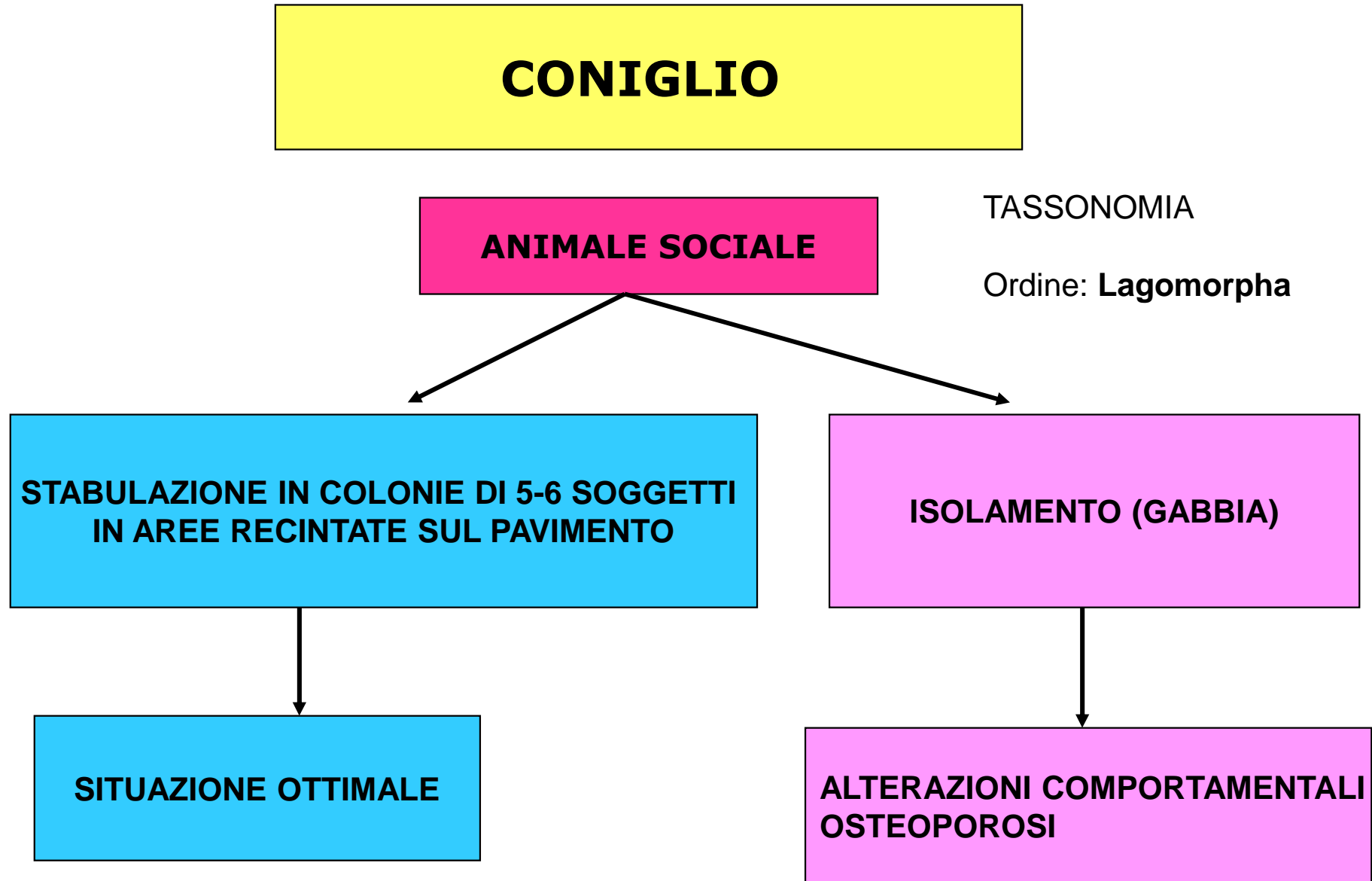
Ordine: **Lagomorpha**

**STABULAZIONE IN COLONIE DI 5-6 SOGGETTI  
IN AREE RECINTATE SUL PAVIMENTO**

**ISOLAMENTO (GABBIA)**

**SITUAZIONE OTTIMALE**

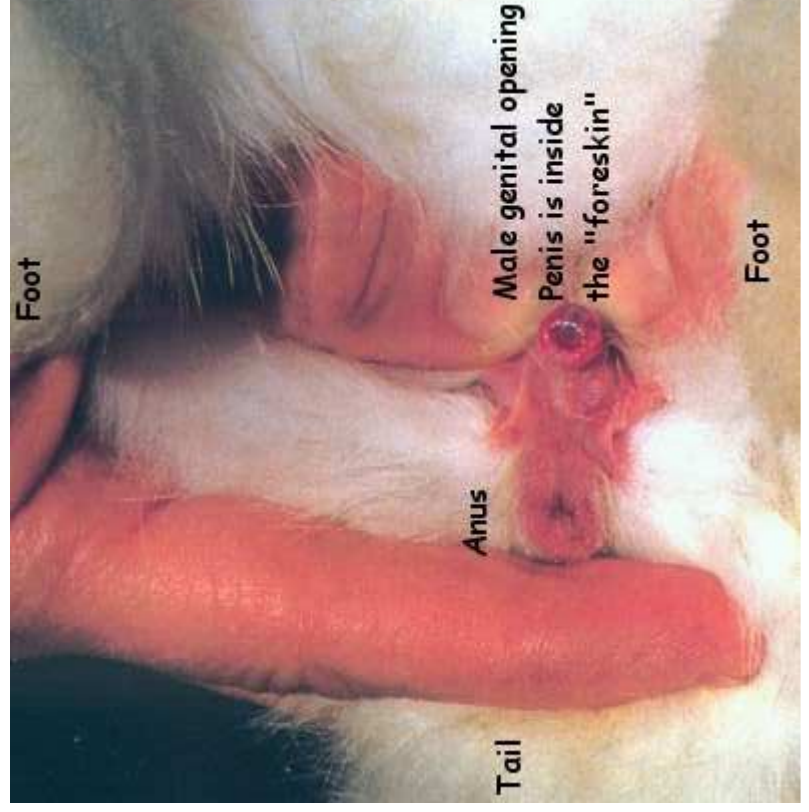
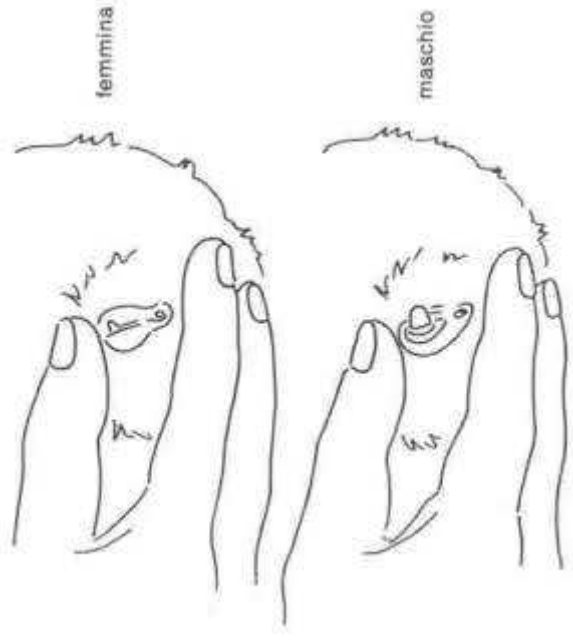
**ALTERAZIONI COMPORTAMENTALI  
OSTEOPOROSI**



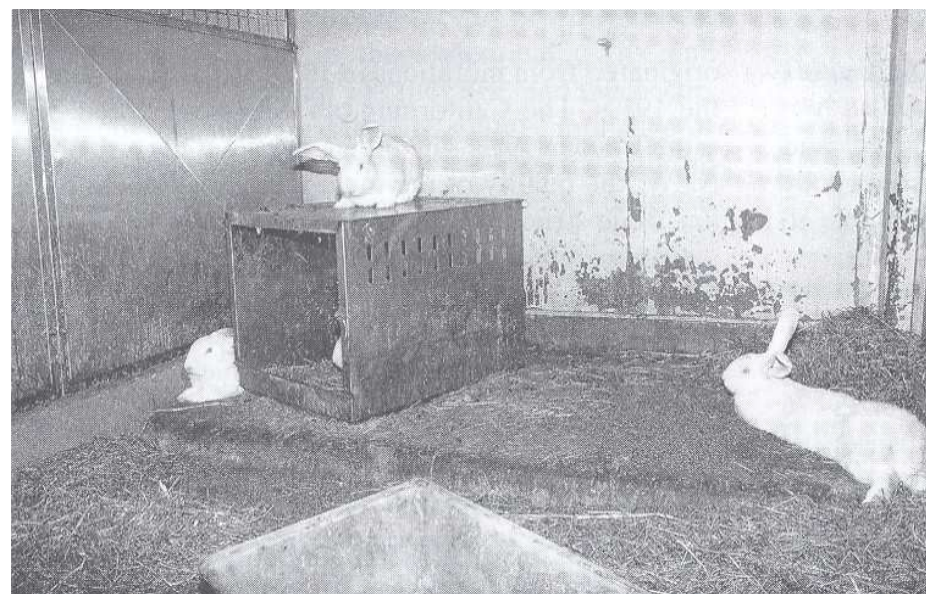
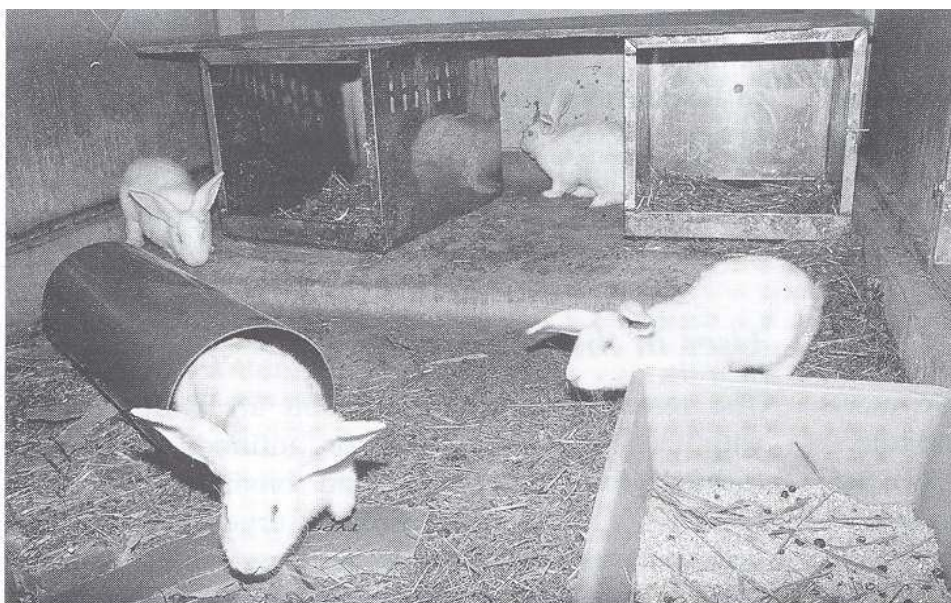
## **CONIGLIO (*Oryctolagus cuniculus*)**

Durata di vita	≈ 7-8 anni (max 15 anni)
Pubertà	Varia secondo la razza da 4 a 12 mesi
Ciclo estrale	poliestro
gravidanza	28-36 giorni
Peso alla nascita	30-70 g
N° nati	6-10
Svezzamento	6-8 settimane
Peso adulto	2,5-6 kg
Temperatura rettale	38,5-40 °C (ambiente 15-21 °C)
Ritmo cardiaco	≈ 200-250 /min
Frequenza respiratoria	≈ 38-60/min
Fabbisogno alimentare	25-49 g/kg/die
Fabbisogno idrico	62-140 ml/kg









**STABULAZIONE DI CONIGLI IN COLONIA**





[https://www.youtube.com/watch?v=d3Btp-z\\_rsM](https://www.youtube.com/watch?v=d3Btp-z_rsM)



# **CONIGLIO**

```
graph TD; A[CONIGLIO] --> B[CARATTERISTICHE AMBIENTALI]; A --> C[SEGNI DI SOFFERENZA]; B --> D["TEMPERATURA: 15°-21°  
UMIDITA' 50%  
FOTOPERIODO: 12 h luce/12 h buio  
  
ELEVATA SENSIBILITA' AI  
VAPORI DI AMMONIACA"]; C --> E["MALOCCLUSIONE  
DIARREA  
DIMAGRIMENTO  
DISPNEA  
LESIONI CUTANEE (ECTOPARASSITI)  
ECCESSIVA TIMIDEZZA  
AGGRESSIVITA'"];
```

## **CARATTERISTICHE AMBIENTALI**

**TEMPERATURA: 15°-21°**  
**UMIDITA' 50%**  
**FOTOPERIODO: 12 h luce/12 h buio**

**ELEVATA SENSIBILITA' AI  
VAPORI DI AMMONIACA**

## **SEGNI DI SOFFERENZA**

**MALOCCLUSIONE**  
**DIARREA**  
**DIMAGRIMENTO**  
**DISPNEA**  
**LESIONI CUTANEE (ECTOPARASSITI)**  
**ECCESSIVA TIMIDEZZA**  
**AGGRESSIVITA'**



## La Cavia – Porcellino *d'India-Cavia porcellus*

Peso corporeo	0,7-1,0 Kg
Superficie corporea	10.5 (wt. in grams) <sup>2/3</sup>
Periodo di vita	5-8 anni
Cromosomi	64
Consumo cibo	6 gm/100 gm
Consumo acqua	100ml/Kg
Maturità Riproduttiva	60-90/F e 90-120 M
Periodo di gestazione	59-72 gg
Svezzamento	14-28 gg
Temperatura corporea	37.2-39.5 °C
Ritmo Cardiaco	240-310 /min
Ritmo respiratorio	40-100/
Volume ematico	70-75 ml/kg
Dentizione	1-0-1-3
Ciclo riproduttivo	Poliestrale ad ov. spontanea

## La Cavia – Porcellino d'India-*Cavia porcellus*



- Colore del mantello dipende da sei maggiori loci e dei multipli alleli (anche minori).
- 1926 sviluppo dell'outbred stock Dunkin-Hurtley, Jap-Hurtley e NIH successivi.

*Ref: Histochem. Jour. 26,571-581(1994)*

### Enterotossiemia

Amoxicillina

Clindamicina

Streptomicina

*Ref: Pront. Ter. Vet. SCIVAC 2019*

- Ciclo estrale: 15-17 gg.
- Durata Estro: 24-48 ore
- Piccoli per parto: 1-6
- Peso alla nascita: 70-110gr
- Apertura occhi: alla nascita
- Allevamento: harem
- Aggressività nei maschi
- Presenza di cellule di Kurloff
- Sensibilità a molti antibiotici
- Richiesta di Vit. C
- Suscettibilità ad alcune malattie  
(*salmonellosi, pseudotubercolosi e LCM*)

## **La Cavia – Porcellino d'India-*Cavia porcellus***

### Uso in laboratorio

*Al 5° posto per utilizzo dopo topo, ratto, coniglio e uccelli-molte  
somiglianze con l'uomo*

Campo immunologico-DTH

Shock anafilattico

Encefalomyelitis allergica

Test Biochimica, farmacologia, tossicologia e fisiologia

Infettivologia (Tubercolosi)

Metabolismo Ac. ascorbico

Diagnostica (batteri e virus nel test di fissazione del complemento)

## Sessaggio della Cavia



***Grazie per l'attenzione!!!***

