



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Regione Emilia-Romagna



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE POLITICHE E SOCIALI



EGUAGLIANZA ED EQUITÀ DI CURA

LA RISPOSTA DELLA SEX AND GENDER MEDICINE

Sex bias in Experimental Design of Animal Research

Monica Forni

Direttrice Centro Interdipartimentale per la Ricerca Industriale –
Scienze della Vita e Tecnologie per la Salute

Riproducibilità dei dati negli studi preclinici

PERSPECTIVE

doi:10.1038/nature11556

A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research

Story C. Landis¹, Susan G. Amara², Khusru Asadullah³, Chris P. Austin⁴, Robi Blumenstein⁵, Eileen W. Bradley⁶, Ronald G. Crystal⁷, Robert B. Darnell⁸, Robert J. Ferrante⁹, Howard Fillit¹⁰, Robert Finkelstein¹, Marc Fisher¹¹, Howard E. Gendelman¹², Robert M. Golub¹³, John L. Goudreau¹⁴, Robert A. Gross¹⁵, Amelie K. Gubitzi¹, Sharon E. Hesterlee¹⁶, David W. Howells¹⁷, John Huguenard¹⁸, Katrina Kelner¹⁹, Walter Koroshetz¹, Dimitri Kraic²⁰, Stanley E. Lazic²¹, Michael S. Levine²², Malcolm R. Macleod²³, John M. McCall²⁴, Richard T. Moxley III²⁵, Kalyani Narasimhan²⁶, Linda J. Noble²⁷, Steve Perrin²⁸, John D. Porter¹, Oswald Steward²⁹, Ellis Unger³⁰, Ursula Utz¹ & Shai D. Silberberg¹

11 OCTOBER 2012 | VOL 490 | NATURE | 187

This Issue

Views **18,810** | Citations **2** | Altmetric **347**

Viewpoint

March 14, 2017

Acknowledging and Overcoming Nonreproducibility in Basic and Preclinical Research

John P. A. Ioannidis, MD, DSc^{1,2}

PLOS BIOLOGY

COMMUNITY PAGE

Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices

John P. A. Ioannidis*, Daniele Fanelli, Debbie Drake Dunne, Steven N. Goodman

Meta-Research Foundation, Center for Evidence-Based Medicine, Stanford University, Stanford, California, United States

Commentary

eNeuro 2016

History, Teaching, and Public Awareness

Statistical Rigor and the Perils of Chance

Katherine S. Button¹

DOI: <http://dx.doi.org/10.1523/ENEURO.0030-16.2016>

¹Department of Psychology, University of Bath, Bath BA2 7AY, United Kingdom

ANALYSIS

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS BIOLOGY

Evaluation of Excess Significance Bias in Animal Studies of Neurological Diseases

Constantinos K. Tsilidis^{1,2}, Orestis A. Panagiotou^{1,3}, Emily S. Sena^{2,3}, Eleni Aretouli^{4,5}, Vangelos Evangelou¹, David W. Howells³, Rustam Al-Shahi Salman², Malcolm R. Macleod²

Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience

Katherine S. Button^{1,2}, John P. A. Ioannidis³, Claire Mokrysz¹, Brian A. Nosek⁴, Jonathan Flint⁵, Emma S. J. Robinson⁶ and Marcus R. Munafò¹

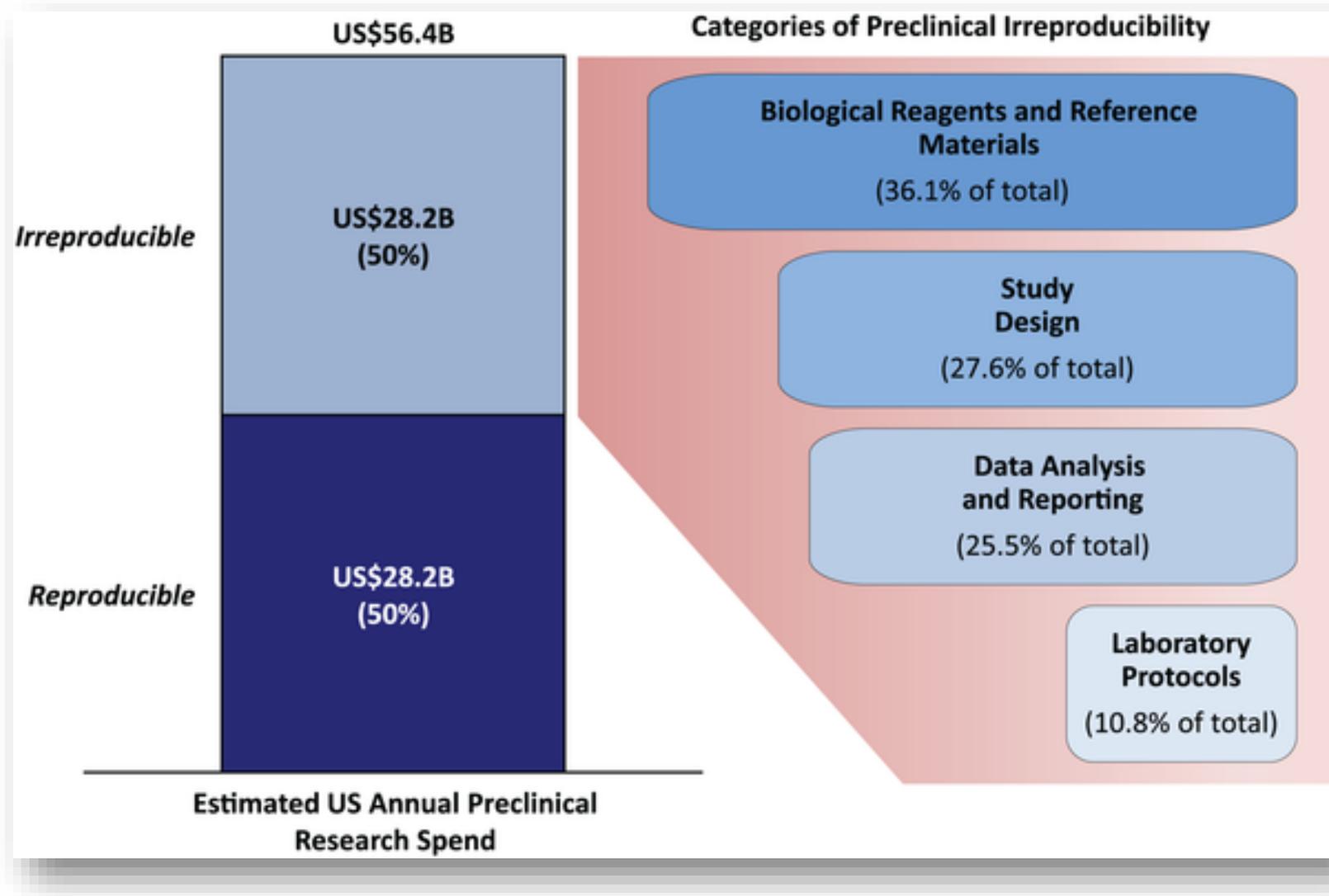
NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE

VOLUME 14 | MAY 2013 | 365



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Ragioni dell'irriproducibilità



(Freedman et al., PlosBiol, 2015)

Science Home News Journals Topics Careers

Advertisement WEBINAR **Fighting fake science: Barriers and solutions**

26 February 2019
12 noon Eastern, 9 a.m. Pacific,
5 p.m. GMT, 6 p.m. CET

REGISTER

Science NAAAS
Sponsored by
Fondation IPSEN

Log in | M

SHARE



3K



1



A mouse at the University of Michigan in Ann Arbor is transferred from cage to cage in a tube, rather than being hoisted by its tail—a common, but stressful maneuver. AUSTIN THOMASON/MICHIGAN PHOTOGRAPHY

Are happy lab animals better for science?

By David Grimm Feb. 7, 2018 , 12:00 PM

Ciò che è meglio per gli animali è meglio anche per la ricerca

Il **benessere** degli animali da esperimento deve essere uno dei principali punti di attenzione di veterinari, stabularisti e ricercatori

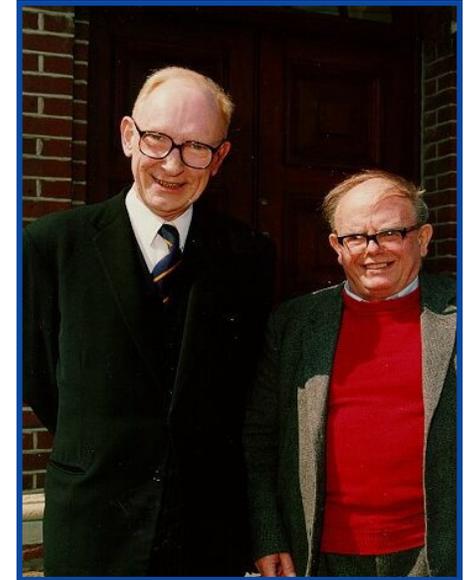
La regola delle 3Rs, base per la Direttiva 2010/63/EU e per il suo recepimento DL 26 del 4 marzo 2014



Replacement

Reduction

Refinement



Russell, W.M.S. and Burch, R.L., (1959). *The Principles of Humane Experimental Technique*, Methuen, London.

Replacement

“any scientific method employing non-sentient material which may, in the history of experimentation, replace methods which use conscious living vertebrates”

- Analizzare la letteratura per valutare le possibili alternative
- Utilizzare specie inferiori
- Utilizzare forme embrionali o fetali di animali superiori
- Utilizzare tessuti biobancati in precedenza
- Utilizzare metodi *in vitro* e *ex vivo*
- Utilizzare modelli matematici e metodi *in silico*



Reduction

“reduction in the number of animals used to obtain information of a given amount and precision”

- Definire un disegno sperimentale robusto
- Utilizzare analisi statistiche appropriate
- Utilizzare tecnologie che riducano i numeri
- Controllare i fattori ambientali
- Standardizzare la popolazione animale



Appropriately designed and analysed animal experiments that are robust and reproducible, and truly add to the knowledge base.



Refinement

“Any approach which avoids, alleviates or minimises the actual or potential pain, distress and other adverse effects suffered at any time during the life of the animals involved, or which enhances their well-being as far as possible.”

2005 Buchanan-Smith et al.

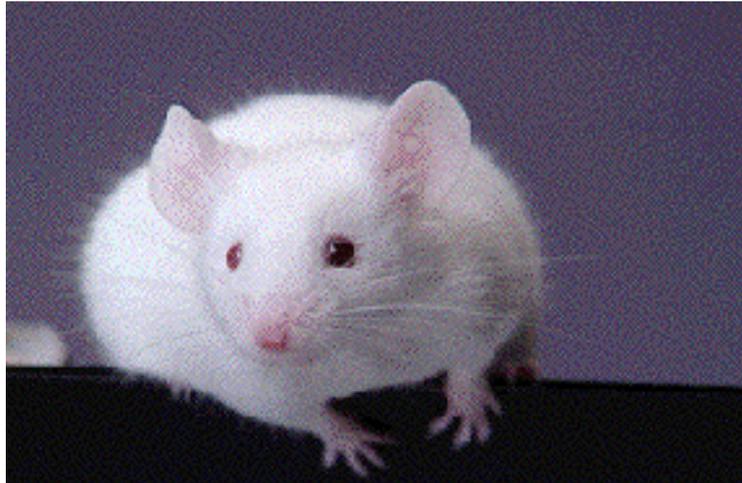


Mentre pianifico e conduco un esperimento mi devo chiedere:

- Come posso ridurre dolore e distress?
- Il modello e gli endpoints che ho scelto sono i più adeguati?
- Posso migliorare le condizioni di stabulazione?

3Rs vs variabilità

E' un "apparecchiatura" vivente perciò deve essere tarato e calibrato



Variabilità intra esperimento (validità interna del modello)

la deviazione standard per il parametro misurato entro il gruppo di animali sperimentali.

- Sono chimicamente (metabolicamente) complessi
- Rispondono attivamente alle influenze ambientali
- Hanno ritmi biologici impostati collegati a ciclicità giornaliere o più lunghe



3Rs vs variabilità

Effetti Random

- Errori sperimentali
- Errori di misura
- Differenze individuali

Effetti Fissi

- Sesso
- Età
- Ceppo
- Razza

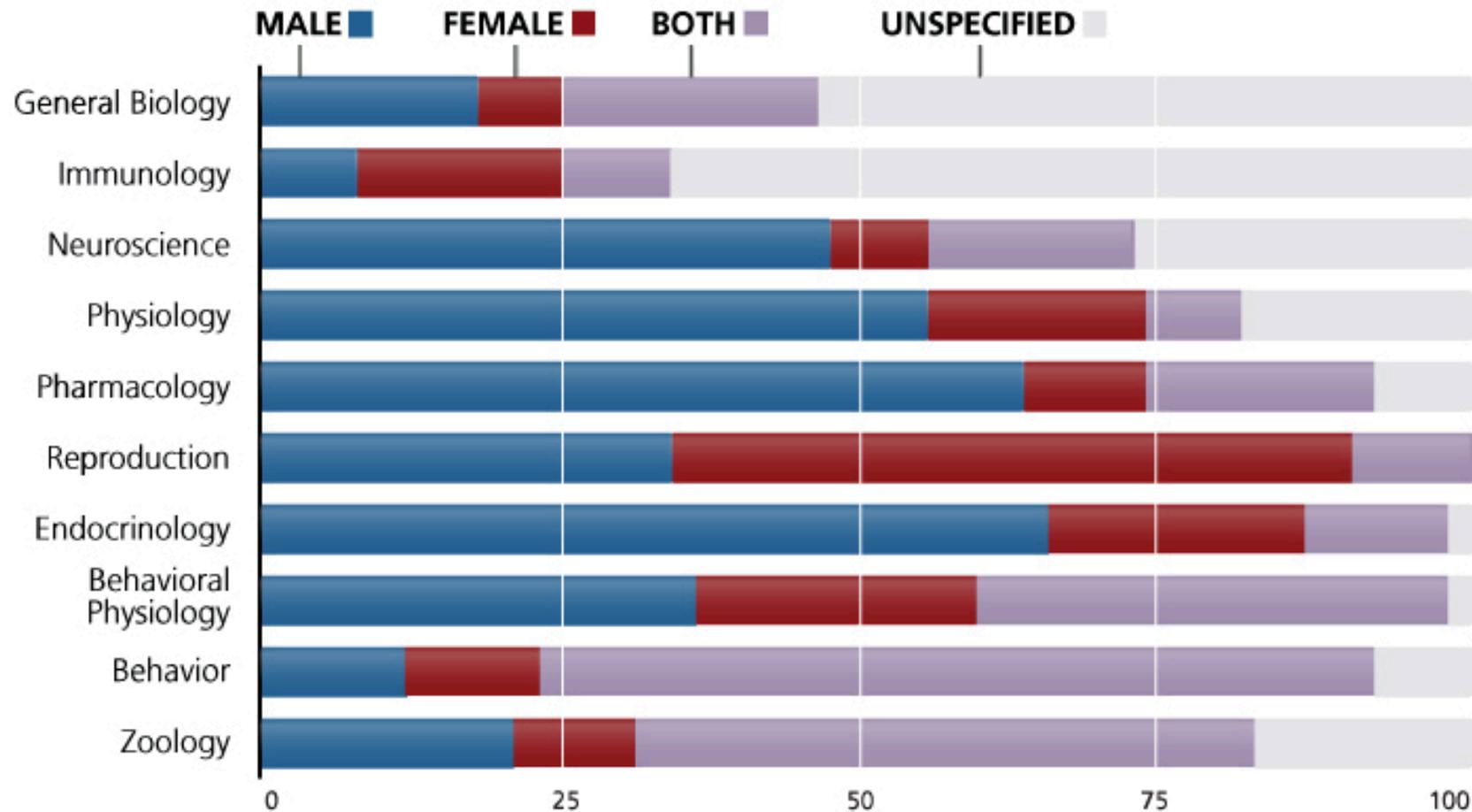


Effetto fisso sesso

<http://genderedinnovations.stanford.edu/methods/lab.html>

Proportion of Research Studies Using Male and/or Female Animals

From published journal articles within specified biomedical subfield, 2009



Adapted from Beery et al., 2011



Campionamento e popolazione di riferimento per una analisi statistica inclusiva

Perchè i principi di inclusività facciano parte della progettazione della ricerca mi devo chiedere **se sto valutando** tutti i gruppi che **potenzialmente potrebbero beneficiare** dei risultati della ricerca stessa.

Questo vale per:

- ricerca su animali, cellule e tessuti analogamente a quanto accade per la ricerca su soggetti umani

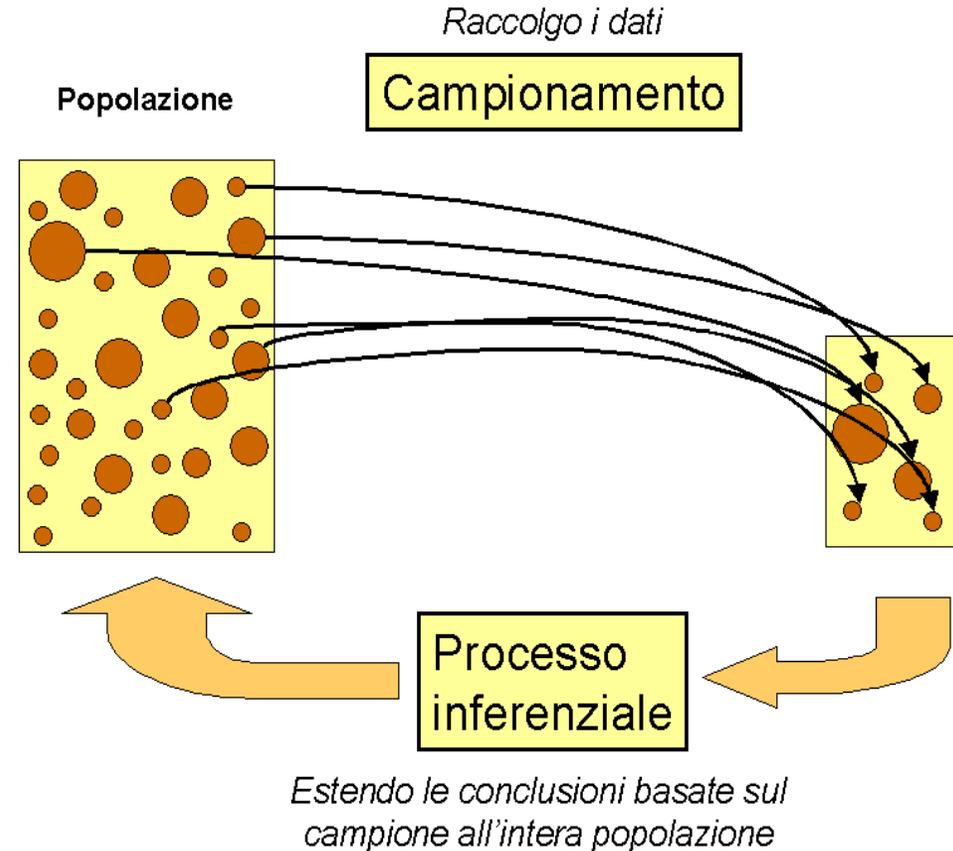
Gli aspetti di attenzione devono includere:

- sesso/genere, etnia, età, posizione socio-economica, disabilità e altro.



Statistica inferenziale

Tutta la **statistica inferenziale** è basata su questo processo, che permette, con un discreto grado di certezza, di estendere alla popolazione le conclusioni ottenute osservando un campione (una parte del fenomeno).



La letteratura si intensifica

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/toc/14765381/2019/176/21>



[HOME](#)

[ABOUT](#) ▾

[CONTRIBUTE](#) ▾

[BROWSE](#) ▾

[VIRTUAL ISSUES](#) ▾

[THEMED](#)



Volume 176, Issue 21

Special Issue: Themed Section: The Importance of Sex Differences in Pharmacology Research. Guest Editors: Andrea Gogos, Christopher Langmead, Jennifer C. Sullivan and Andrew J. Lawrence

Pages: 4079-4242

November 2019

[< Previous Issue](#) | [Next Issue >](#)

[☰ GO TO SECTION](#)



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

La questione è stata chiaramente focalizzata nel 2010

- gli animali hanno un sesso
- esistono differenze ben note nell'espressione genica nei topi maschi rispetto alle femmine

"la medicina come è attualmente applicata alle donne è meno evidence-based di quella applicata agli uomini"

nature

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [editorials](#) > article

[Published: 09 June 2010](#)

Putting gender on the agenda

[Nature](#) **465**, 665 (2010) | [Cite this article](#)

7411 Accesses | **49** Citations | **78** Altmetric | [Metrics](#)

Biomedical research continues to use many more male subjects than females in both animal studies and human clinical trials. The unintended effect is to short-change women's health care.

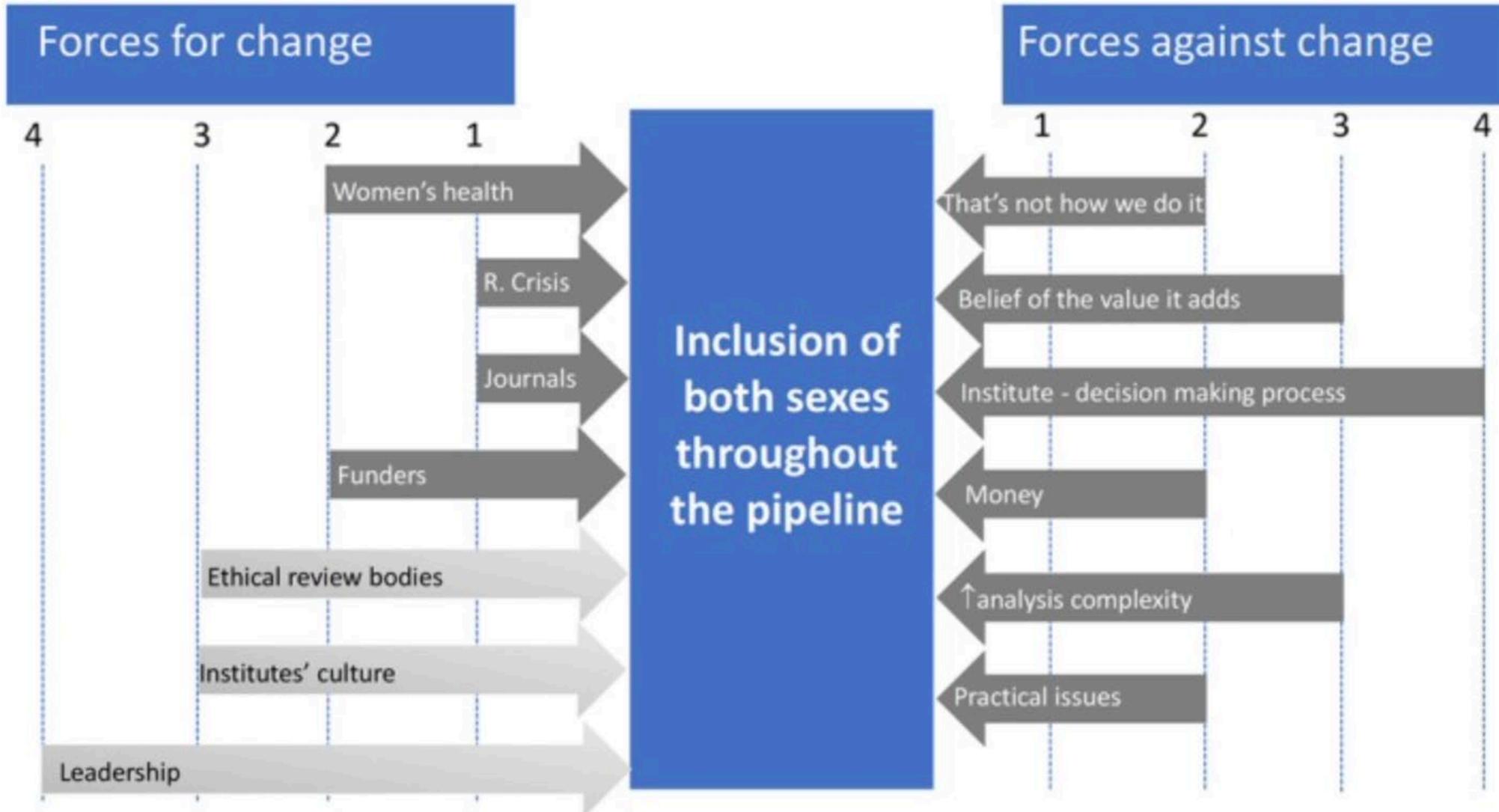


Analisi delle forze in gioco

Natasha Karp

Director, Biostatistics

Quantitative Biology, Discovery Science, R&D, AstraZeneca, UK



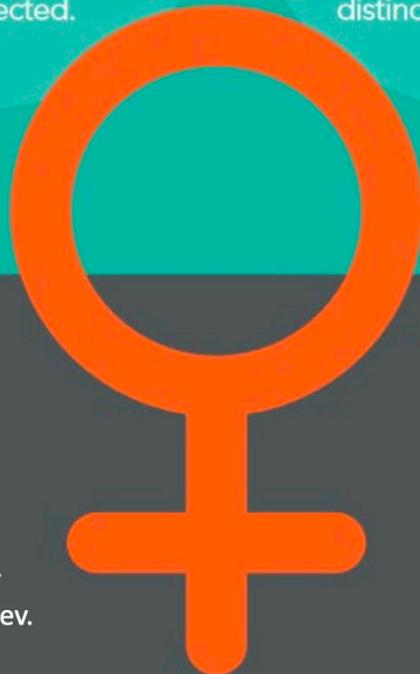
Sex and Gender Equity in Research (SAGER)

GENERAL PRINCIPLES

- Authors should use the terms sex and gender carefully in order to avoid confusing both terms.

- Where the subjects of research comprise organisms capable of differentiation by sex, the research should be designed and conducted in a way that can reveal sex-related differences in the results, even if these were not initially expected.

- Where subjects can also be differentiated by gender (shaped by social and cultural circumstances), the research should be conducted similarly at this additional level of distinction.



Heidari S et al. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. Res Integr Peer Rev. 2016;1:2

- Se un organismo modello può essere differenziato in sessi si devono usare entrambi
- Gli effetti differenziali nei sessi devono essere indagati anche quando non se ne preveda l'esistenza



Cosa si fa a livello internazionale?

Si spingono i ricercatori ad utilizzare entrambi i sessi ad argomentare, con ragionamenti sostenuti da evidenze scientifiche, le ragioni per non farlo.

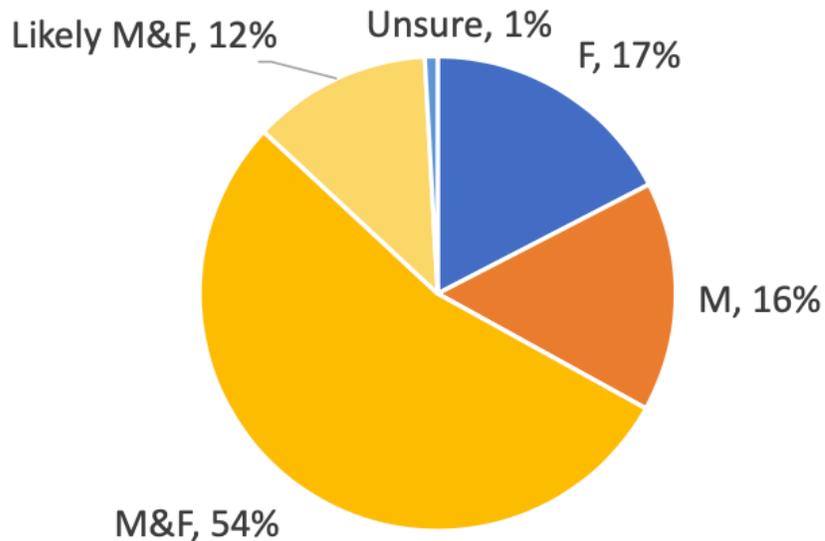
- National Institute of Health (NIH) 2014 policy «sex as a biological variable»
- Canadian Institute of Health Research (CIHR) richiede di integrare sesso e genere nel disegno sperimentale delle proposte
- European Commission (EC) richiede check list per stabilire come sesso e genere siano rilevanti negli obiettivi e nelle metodologie dei progetti
- UK Research and Innovation Medical Research Council (UKRI) ha pubblicato una nuova linea guida e richiede l'utilizzo di entrambi i sessi per ottenere il finanziamento.



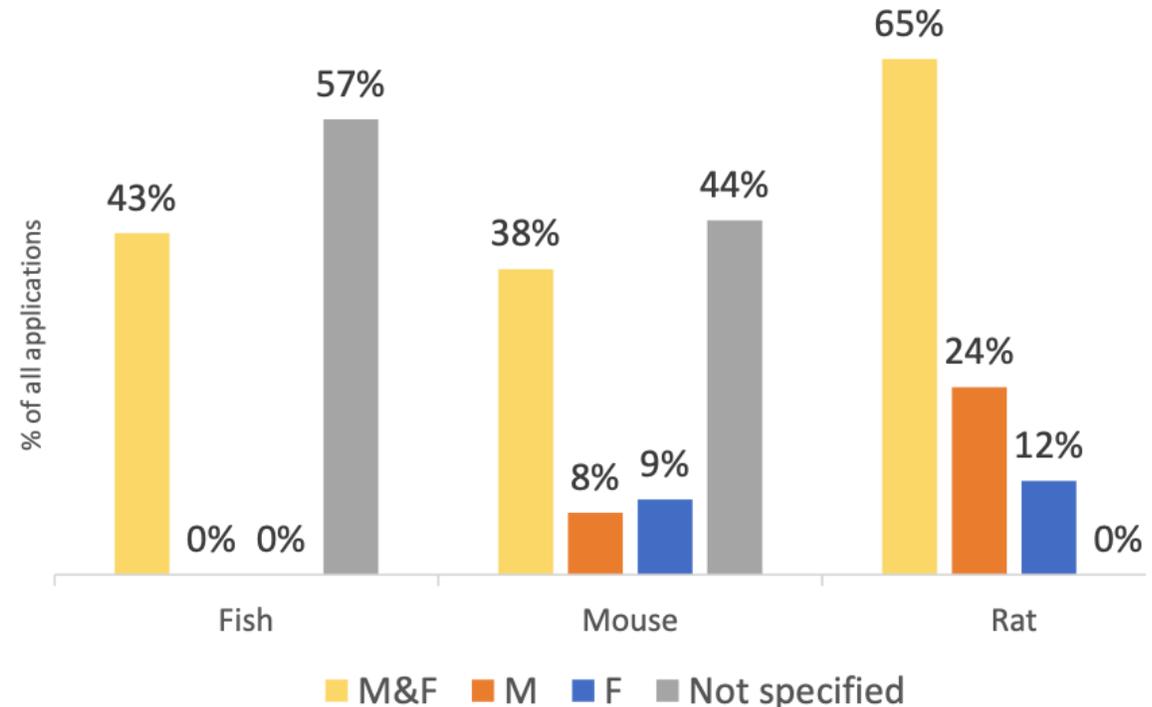
Analisi dei progetti ricevuti da MRC nel 2020

- 44% dei progetti non riportava indicazioni circa il sesso
- 54% pianificava l'utilizzo di entrambi i sessi
- Ci sono significative differenze di specie

Where sex is specified, what sex is used?



Sex of animal used by species of animal



Possibili giustificazioni per l'uso di un singolo sesso

- Eccezionalmente limitate/rare risorse (es campioni di malattie rare)
- Malattie con meccanismo o bersaglio a singolo sesso (es ovarian cancer)
- Ricerche su pure interazioni molecolari (es protein-protein interactions)

La variabilità del sesso femminile e lavori precedenti eseguiti su singolo sesso non sono giustificazioni accettabili

The screenshot shows the MRC website page for 'Sex in experimental design'. It includes the MRC logo, the title 'Guidance for applicants', and a navigation breadcrumb: 'Home > Medical Research Council (MRC) > Guidance for applicants > Additional guidance for researchers > Sex in experimental design'. The main heading is 'Sex in experimental design'. Below it, a paragraph states: 'The Medical Research Council (MRC) is committed to funding the best quality medical research, which is relevant to and benefits the whole of society.' A section titled 'Guidance on new requirements' states: 'From September 2022, MRC will require both sexes to be used in the experimental design of grant applications involving animals, and human and animal tissues and cells, unless there is a strong justification for not doing so.' Another paragraph says: 'We also expect applications to include information about the sex of the animals used in experiments, as well as the sex of studied tissues and cells. If you don't know the sex of the cells and tissues you use, you should plan to determine it as part of your research.' A 'Related content' box points to 'Sex in experimental design: summary report'. On the right, there is a callout box for a 'Working Group on Sex in Experimental Design of Animal Research' meeting report from 6 September 2021, featuring an image of laboratory animals. Logos for MRC and NC3R are visible at the bottom.



La questione centrale è la mancanza di competenza nell'analisi dei dati



RESEARCH ARTICLE



Reporting and misreporting of sex differences in the biological sciences

Yesenia Garcia-Sifuentes¹, Donna L Maney^{1,2*}

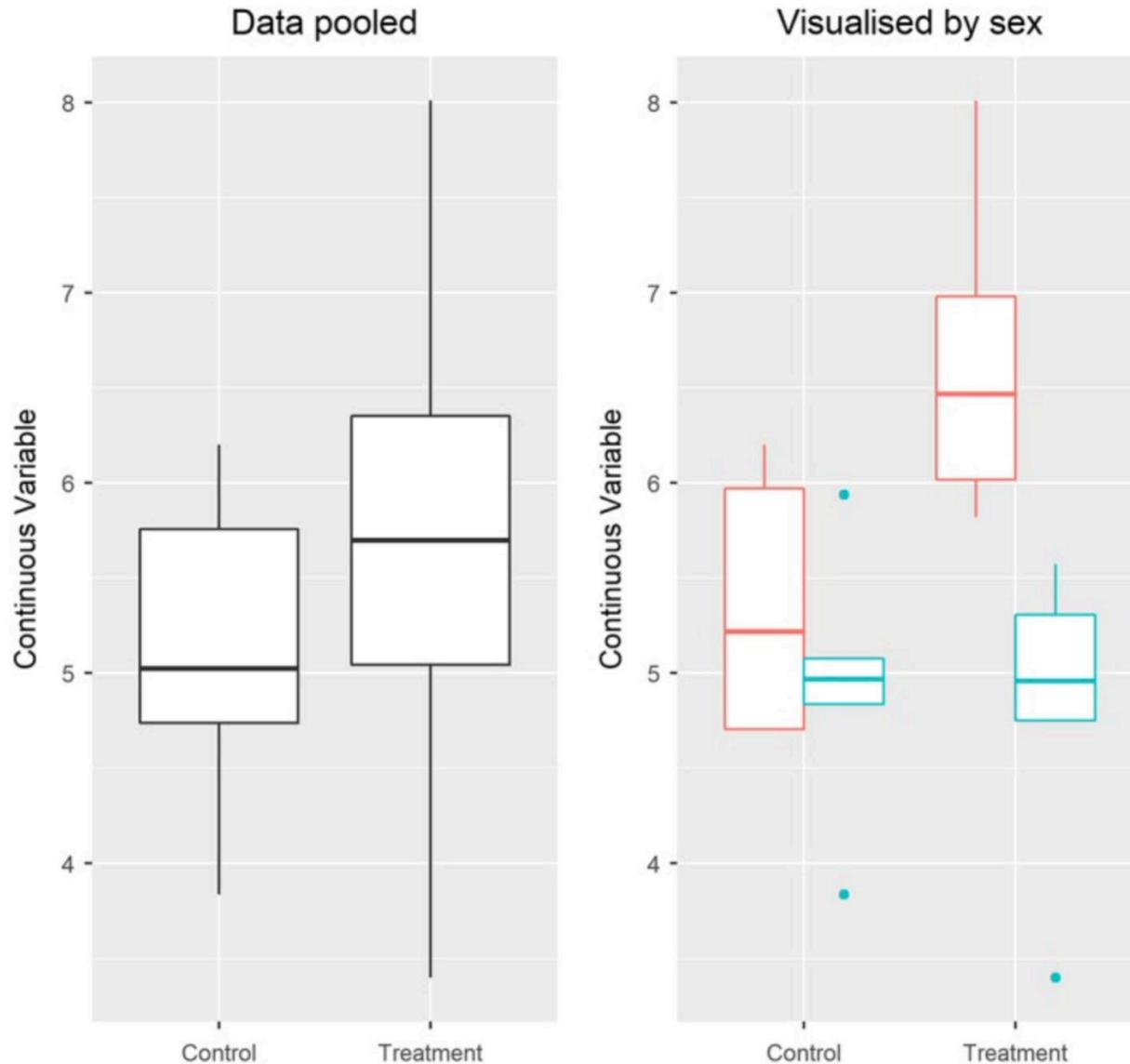
<https://elifesciences.org/articles/70817>

il 25% degli articoli che riportano differenze di sesso disaggrega i dati e non effettua un test adeguato per valutare le differenze di sesso

il 33% degli articoli ha unito i dati dei due sessi e non ha testato le differenze



Effetto dell'aggregazione dei dati

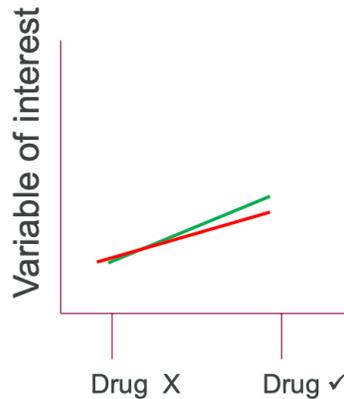
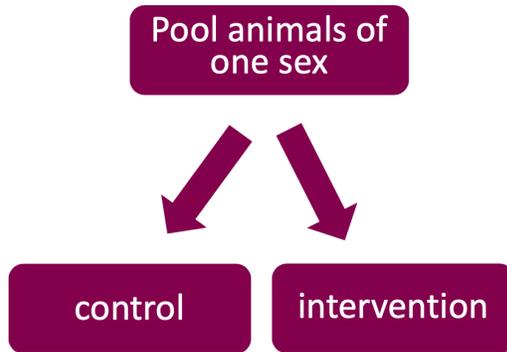


- Perdita di potenza statistica
mancanza della valutazione dell'interazione
- Se l'effetto avviene in un solo sesso mettendo insieme i dati aumenta la varianza del gruppo e quindi non si raggiunge la significatività statistica

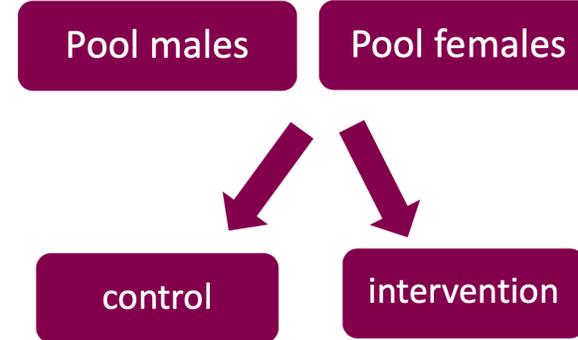


Si deve passare dal disegno sperimentale completamente randomizzato al disegno fattoriale

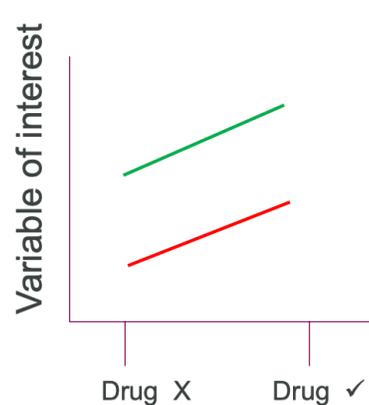
outcome ~
Intervention
T-test



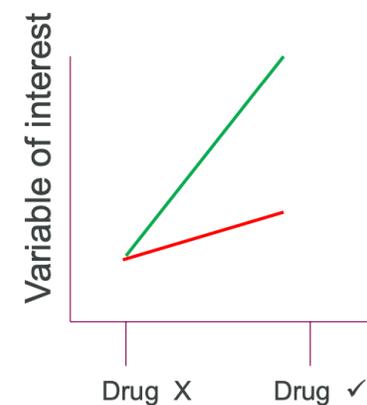
Effect	Significant
Sex	X
Drug	✓
Interaction	X



outcome ~ Intervention +
sex + **Intervention*sex**
Two way anova



Effect	Significant
Sex	✓
Drug	✓
Interaction	X



Effect	Significant
Sex	✓
Drug	✓
Interaction	✓

— Male
— Female



Le 3Rs e il Sex Bias

Primo malinteso

- Usare entrambi i sessi significa utilizzare più animali

Assolutamente **NO** perché il sesso **E'** una variabile

“Keep doing what you are already doing but change half the animals in your study to female”

McCarthy 2015 Schizophrenia Bulletin



Reduction



Gli studi a sesso singolo contribuiscono alla produzione di animali in eccesso

Reduction



Wrong sex

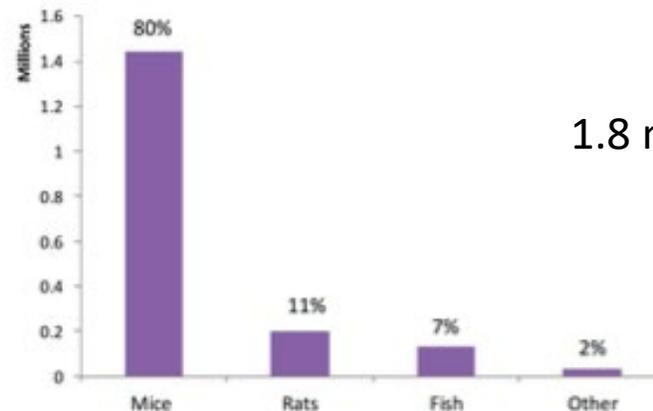


Wrong genotype



La Commissione Europea ha dichiarato che nel 2017 gli animali in esubero (riprodotti ma non utilizzati per la ricerca) sono stati **12.597.816**. La ragione principale citata è stata il sesso sbagliato (fonte *Understanding Animal Research*)

Figure 1: Animals that were bred for scientific procedures but were killed or died without being used in procedures, Great Britain, 2017



1.8 milioni in UK



Le 3Rs e il Sex Bias

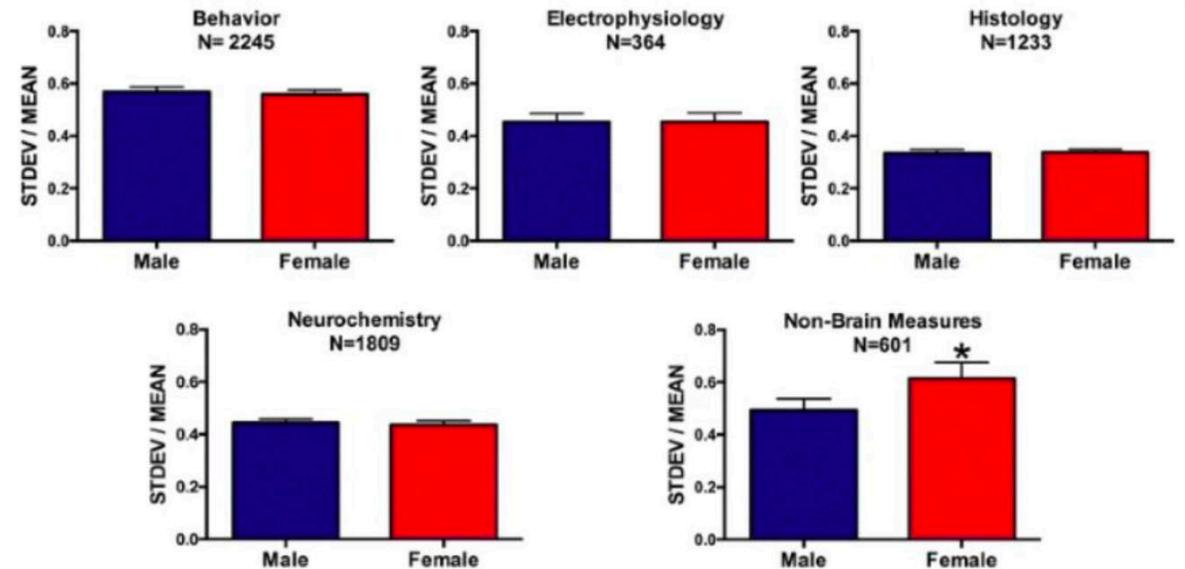
Secondo malinteso

- Il ciclo ormonale produce nelle femmine differenze significative

Assolutamente **NO** come ampiamente dimostrato in questa meta-analisi

Reduction

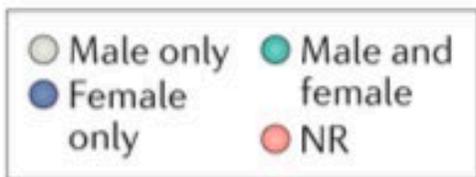
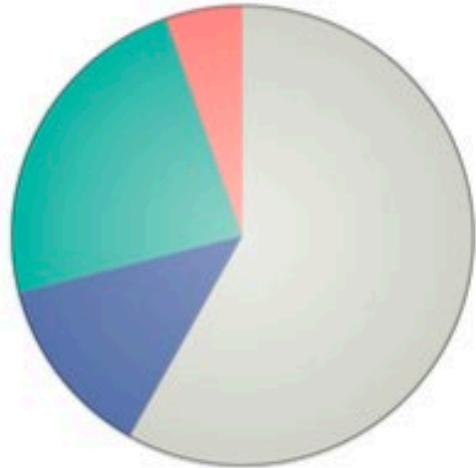
Becker, et al. Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies. *Biol Sex Differ* 7, 34 (2016). <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-016-0087-5#citeas>



“Female rats were not more variable at any stage of the estrous cycle than male rats.”



Le 3Rs e il Sex Bias



Young, naive, inbred C57BL/6 male mice & young, naive, outbred Sprague Dawley male rats are the current status quo for preclinical pain studies.

Refinement

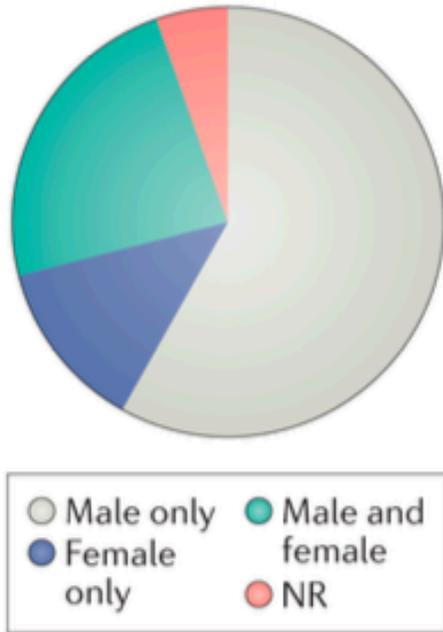
Fattori anatomici/fisiologici

- % di grasso corporeo maggiore nei maschi
 - Drug distribution
 - Potenza analgesica
 - Durata dell'azione
- Le femmine sono più sensibili agli stimoli dolorosi
- Le femmine sono più soggette a dolore cronico
- metabolismo, risposta immunitaria, livello di attività sono sesso specifici

Il sex bias porta ad un sistematico sottodosaggio degli analgesici



Le 3Rs e il Sex Bias



Il Sex bias
confonde i risultati
in ambito stress e
benessere

Il dolore è un stressor

- Solo il 24% degli studi sul dolore coinvolge entrambi i sessi
- Il dolore femminile è studiato in modo non esaustivo

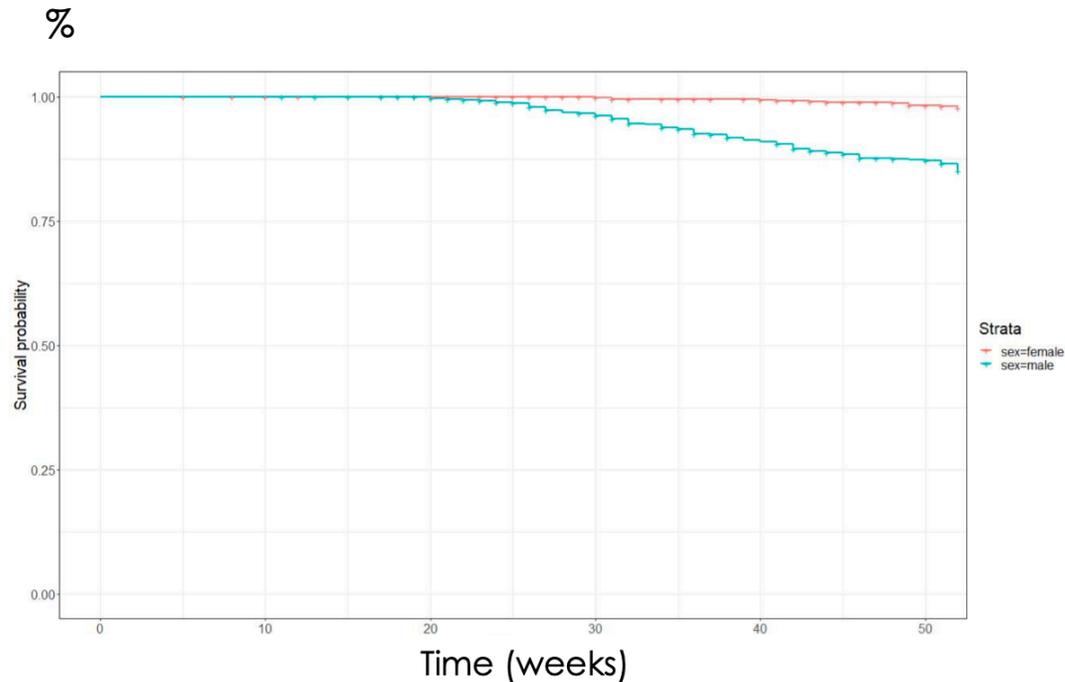
Isolamento sociale come stress

- I maschi sono spesso stabulati individualmente
- Il comportamento è decisamente ceppo specifico

Refinement



Le 3Rs e il Sex Bias



sex	animals (n)	Attrition (%)
female	961	2.2
male	910	14.9

C57BL/6Ntac – IMPC project

- Found Dead (2)
- Welfare concerns (weight loss, aggression and tarsal injury)- (152)
- Removed due to single housing- (5)

Refinement

15% dei maschi ha dovuto essere rimossa prima della fine dell'esperimento

Le 3Rs e il Sex Bias



Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice

Laura Gioiosa, Elena Fissore, Giorgia Ghirardelli, Stefano Parmigiani, Paola Palanza*

Dipartimento di Biologia Evolutiva e Funzionale, Università di Parma, Viale Usberti 11A, 43100 Parma, Italy

Received 14 November 2006; revised 4 May 2007; accepted 4 May 2007

Available online 22 May 2007

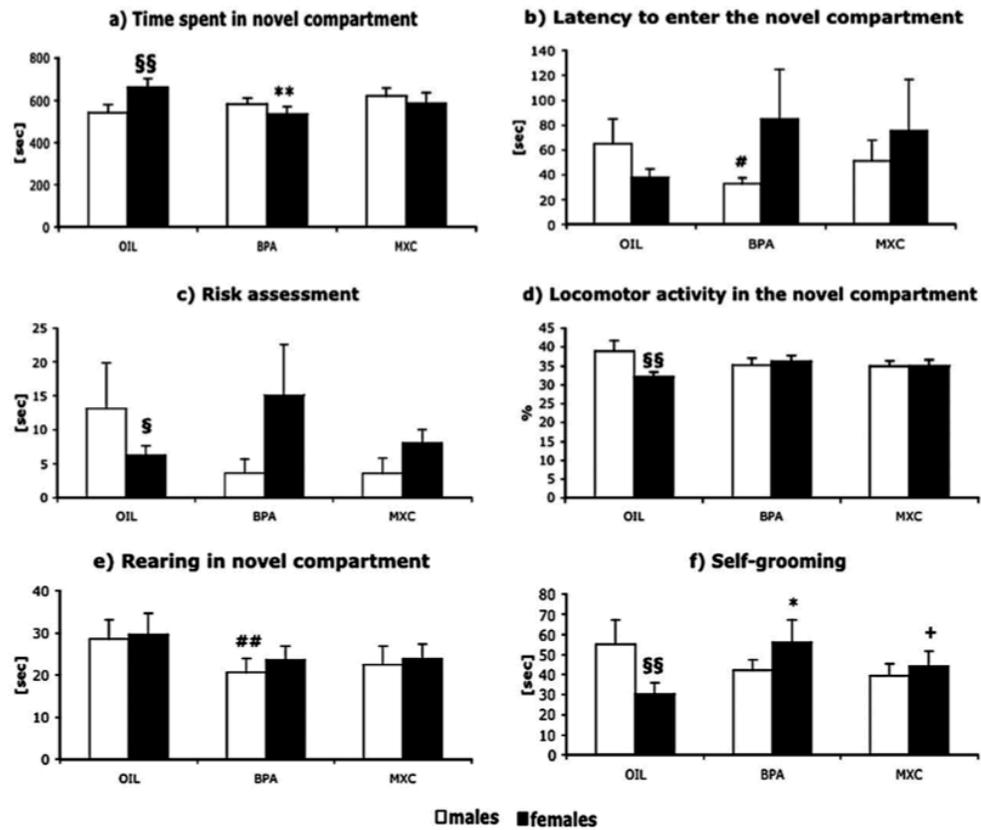


Fig. 1. Effects of perinatal exposure to BPA and MXC on behavioral response to novelty in prepubertal mice (OIL: 13 males and 14 females; BPA: 14 males and 14 females; MXC: 12 males and 12 females). §§ $p < 0.05$, § $p < 0.10$ control females vs. control males; ** $p < 0.01$ BPA-exposed females vs. female controls; * $p < 0.05$ BPA-exposed females vs. female controls; # $p < 0.10$, ## $p < 0.05$ BPA-exposed males vs. male controls; + $p < 0.10$, MXC-exposed females vs. female controls.

Per studiare lo **stress cronico da sconfitta sociale** si usano i maschi perché «si dice» che le femmine non abbiano comportamenti agonistici.

La realtà è che le femmine li mostrano solo in seguito a motivazione (es durante l'allattamento)



Le 3Rs e il Sex Bias



Age at group formation alters behavior and physiology in male but not female CD-1 mice

Alessandro Bartolomucci^{a,b,*}, Alessio Chirieleison^a, Laura Gioiosa^a, Graziano Ceresini^c, Stefano Parmigiani^a, Paola Palanza^a

^aDipartimento di Biologia Evolutiva e Funzionale, Università di Parma, Parco area delle scienze 11A, 43100, Parma, Italy

^bIstituto di Psicologia, Università di Milano, Via T. Pini 1, 20134, Milano, Italy

^cDipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università di Parma, Via Don Bosco 2, 43100, Parma, Italy

Received 3 February 2004; received in revised form 6 April 2004; accepted 15 April 2004

A. Bartolomucci et al. / Physiology & Behavior 82 (2004) 425–434

429

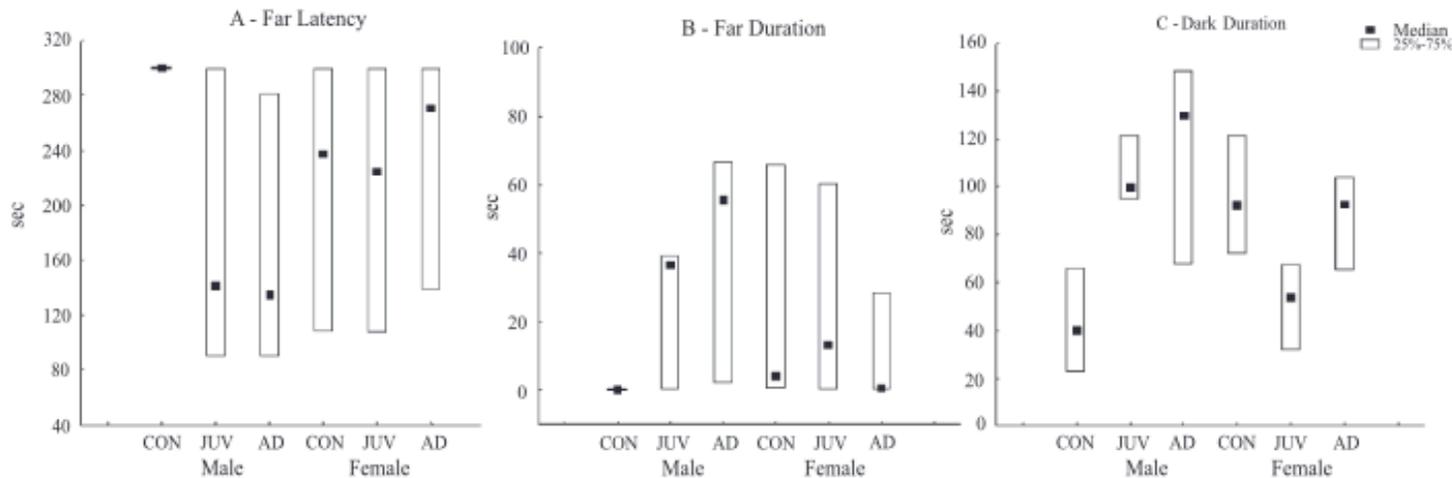


Fig. 3. Behavior of male and female mice in the free-exploratory paradigm. (A) Latency to reach the far side on the arena. Statistic for males: JUV versus CON, $U = 16.5$, $P = .019$; AD versus CON, $U = 16.5$, $P = .004$. (B) Time spent in the far side of the arena. Statistic for males: JUV versus CON, $U = 16.5$, $P = .019$; AD versus CON, $U = 16.5$, $P = .004$. (C) Time spent in the dark side of the arena. Statistic for males: JUV versus CON, $U = 10.0$, $P = .004$; AD versus CON, $U = 24.0$, $P = .017$. Data are expressed as the median \pm 25–75% confidence level.

I gruppi formati mescolando maschi adolescenti o giovani adulti diventano più attivi e aggressivi, le femmine no.



Interazione tra sesso e background genetico

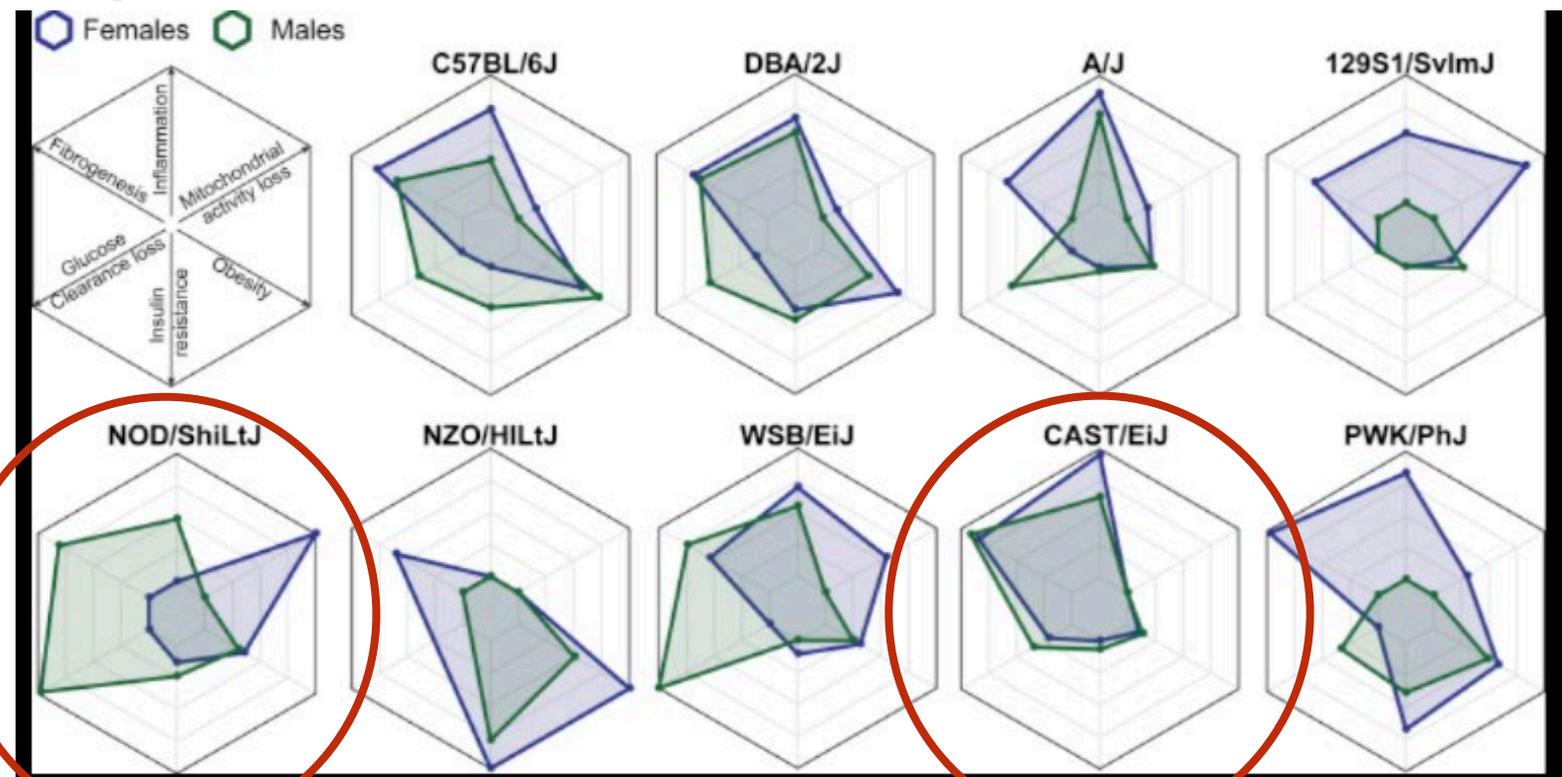
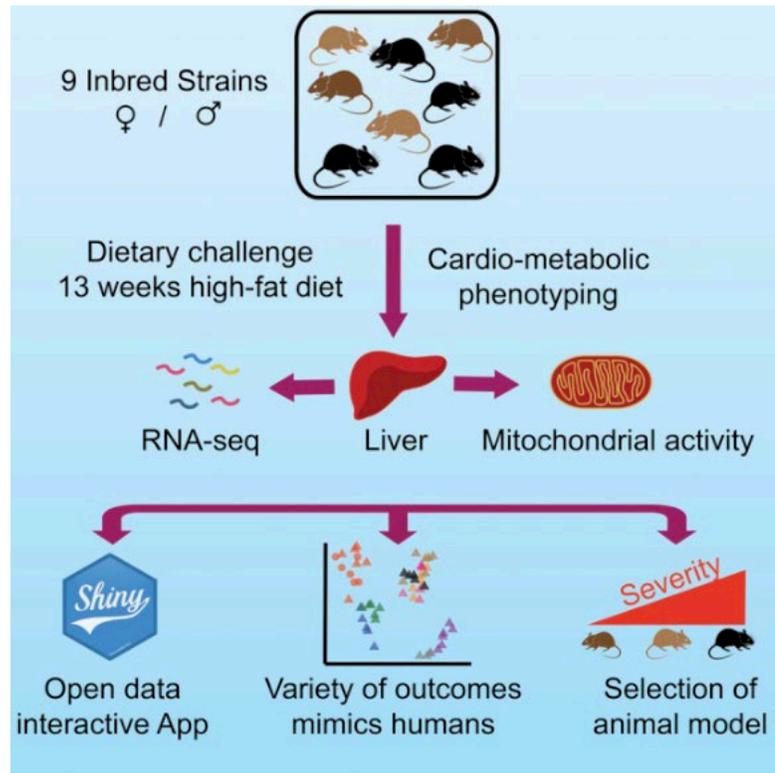
iScience

CellPress
OPEN ACCESS

Article

Genetic background and sex control the outcome of high-fat diet feeding in mice

Bachmann et al., *iScience* 25, 104468
June 17, 2022



I sessi reagiscono diversamente nei diversi ceppi



Interazione tra sesso e background genetico

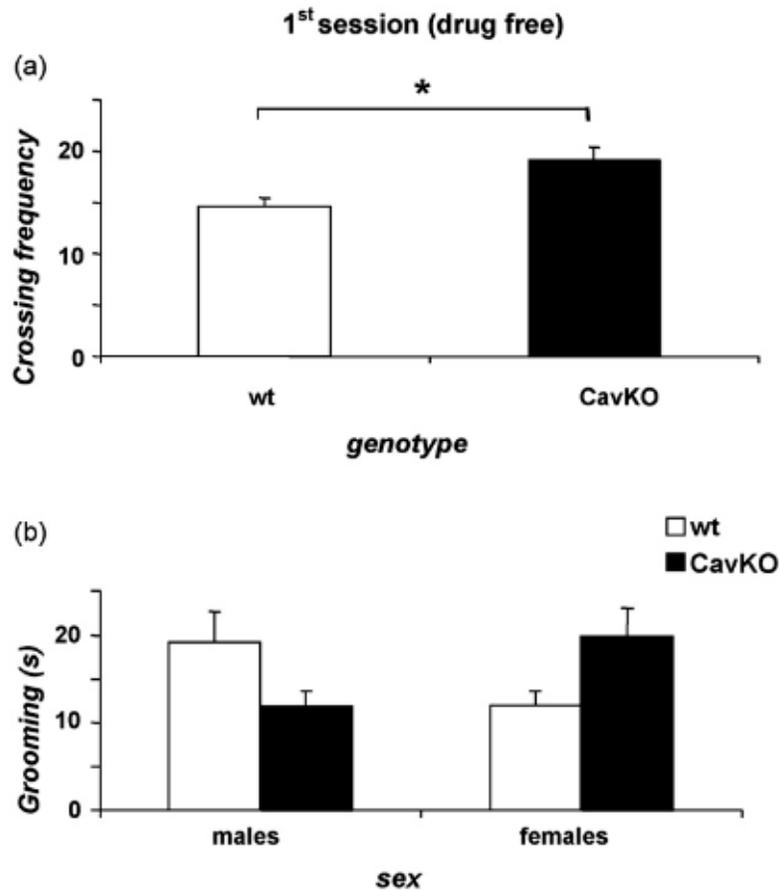


Fig. 5. (a) *Crossing frequency* in the first session (drug-free; 10-min session) of the open-field test with drug challenge. Data are means \pm SEMs. $n = 8$ in both genotypes. Data from both sexes have been collapsed. (b) Time spent in *grooming* behaviour. The graph is showing a sex difference reversal in KO mice. Data are means \pm SEMs. $n = 8$ in both genotypes and sexes.



Available online at www.sciencedirect.com



Behavioural Brain Research 188 (2008) 255–262



Research report

Altered emotionality, spatial memory and cholinergic function in caveolin-1 knock-out mice

Laura Gioiosa^{a,b}, Carla Raggi^c, Laura Ricceri^a, Jean-François Jasmin^{d,e}, Philippe G. Frank^{d,e}, Franco Capozza^{d,e}, Michael P. Lisanti^{d,e,f}, Enrico Alleva^a, Massimo Sargiacomo^c, Giovanni Laviola^{a,*}

Il comportamento di grooming è alterato dalla modificazione genetica (KO) in modo opposto nei maschi e nelle femmine



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Interazione tra sesso, background genetico e esperienze emotive

Hormones and Behavior 125 (2020) 104824



Contents lists available at ScienceDirect

Hormones and Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yhbeh



Conditional inactivation of *Npy1r* gene in mice induces sex-related differences of metabolic and behavioral functions



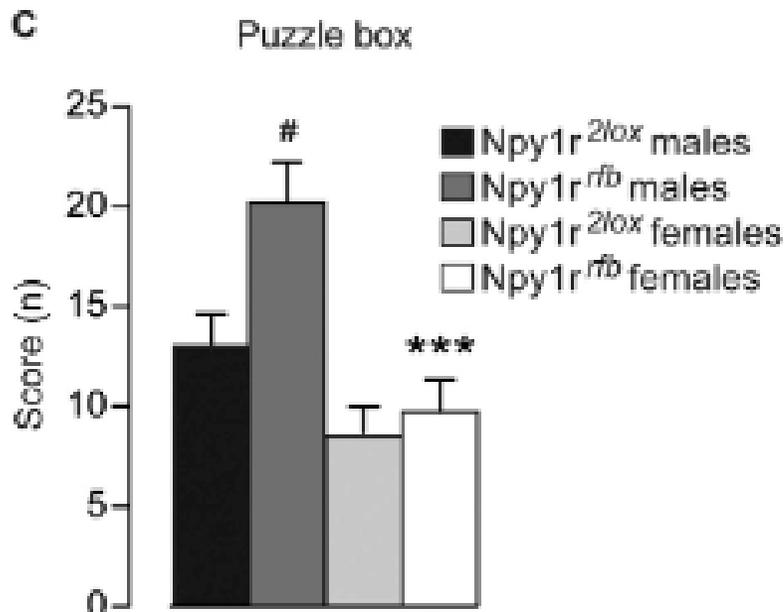
Ilaria Bertocchi^{a,b,c,1}, Alessandra Oberto^{a,b,c,1}, Angela Longo^a, Paola Palanza^d, Carola Eva^{a,b,c,*}

^auroscience Institute of the Cavallieri-Ottolenghi Foundation, 10043 Orbassano, Turin, Italy

^bpartment of Neuroscience, University of Turin, 10126 Turin, Italy

^curoscience Institute of Turin, Italy

^dpartment of Medicine and Surgery, University of Parma, 43100 Parma, Italy



È un modello che deve essere dato in adozione e nel maschio il fenotipo si mostra solo se il ceppo a cui appartiene la madre adottiva ha un livello elevato di cure parentali



E per finire....



Georgiou, P. et al. *Nat Neurosci* **25**, 1191–1200 (2022)
<https://www.nature.com/articles/s41593-022-01146-x#citeas>

Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor

Polymnia Georgiou^{1,2,3}, Panos Zanos^{2,4} , Ta-Chung M. Mou², Xiaoxian An² , Danielle M. Gerhard^{5,15}, Dilyan I. Dryanovski², Liam E. Potter^{2,6}, Jaclyn N. Highland^{2,7}, Carleigh E. Jenne², Brent W. Stewart^{2,8}, Katherine J. Pultorak⁸, Peixiong Yuan⁹, Chris F. Powels² , Jacqueline Lovett¹⁰, Edna F. R. Pereira¹¹, Sarah M. Clark^{1,2}, Leonardo H. Tonelli^{1,2}, Ruin Moaddel¹⁰, Carlos A. Zarate Jr⁹, Ronald S. Duman⁵, Scott M. Thompson^{2,12}  and Todd D. Gould^{1,2,13,14}  

Mice showed aversion to the scent of male experimenters, preference for the scent of female experimenters and increased stress susceptibility when handled by male experimenters.



Conclusioni I

I due malintesi costituiscono una significativa barriera all'inclusione.

- Il ciclo ormonale femminile non determina una maggiore variabilità delle femmine rispetto ai maschi.
- L'inclusione di entrambi i sessi non comporta il raddoppio della dimensione del campione.
- E' richiesta la promozione e l'adozione di nuovi metodi di analisi e visualizzazione dei dati.



Conclusioni II

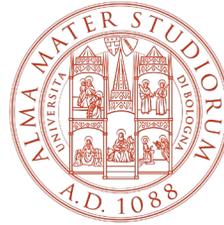
Il sex bias crea diversi problemi connessi all'applicazione delle 3Rs (e quindi a oggi della legislazione...)

- Sovraproduzione
- Gestione inadeguata del dolore
- Aumento dello stress degli animali

Il sex bias contribuisce significativamente all'irriproducibilità della ricerca traslazionale

Tenendo conto delle variazioni legate al sesso si possono produrre risultati solidi che si adattano alla definizione contemporanea di «*reduction*» e «*refinement*» e che contrastano l'irriproducibilità dei risultati.





ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Monica Forni

CIRI-SDV

monica.forni@unibo.it

www.unibo.it