

Mancozeb e tossicologia: quando la dose fa la differenza

Come visto per altre sostanze attive revocate a causa della Revisione Europea degli agrofarmaci, anche su mancozeb le prove a carico provengono da test realizzati con dosi altissime, oppure si basano su evidenze epidemiologiche estratte da aree geografiche le cui specifiche agricolture poco o nulla hanno a che fare con l'Europa. Un case history al quale vale la pena dedicare un approfondimento

Bene chiarire da subito che quando si parla di mancozeb, al pari di altre sostanze attive, sono sempre le **prove di laboratorio** a costituire la principale base di valutazione per una revoca o meno. A conferma, è stato dedicato un approfondimento anche a [dimetomorf](#), caduto pure lui sotto gli strali della Revisione europea in base a **studi su cavie** effettuati a dosi migliaia di volte superiori a quelle reali di esposizione umana per ingestione orale.

Il gioco per l'accusa diventa poi particolarmente facile quando si debbano valutare sostanze attive dalla **bassissima tossicità orale**, poiché in tal caso si può salire molto con le dosi somministrate alle cavie nel medio e nel lungo periodo. Così facendo è solo questione di dose e prima o poi qualcosa succede. In tal senso, mancozeb mostra una LD50 che alcune fonti indicano addirittura superiore ai **2.000** o ai **5.000 mg/Kg**. Detta in altri termini, per avere un effetto letale si debbono somministrare alle povere bestiole vere e proprie cucchiariate di sostanza attiva.

A conferma, è proprio ciò che è stato fatto nelle **diverse ricerche** valutate per redigere questo approfondimento. Ricerche che ovviamente rappresentano solo un estratto rappresentativo dei molti temi tossicologici toccati nel vasto panorama bibliografico esistente su mancozeb ed etilen-tiourea (Etu), suo metabolita. Molte infatti le prove di laboratorio disponibili, ma viziate tutte dal medesimo difetto: le **dosi irrealistiche**.

Purtroppo sono stati simili studi a orientare le valutazioni del [Rac di Echa](#) (Risk Assessment Committee), facendo decidere per la classificazione della sostanza come tossica per la riproduzione di **Categoria 1b**. Fatto che ha comportato la ghigliottina del "**cut-off**" che ha decapitato mancozeb a livello europeo.

A tale decisione ha infatti contribuito in modo sostanziale uno studio realizzato nel 1980 e riportato nel report di Echa come "*Prenatal developmental toxicity (PNDT) study, Anon. (1980)*". Uno studio pressoché introvabile su web, vista l'assenza dei nominativi degli autori, ma che per stessa ammissione di Echa "*This study is also considered by RAC to be the key study for classification of mancozeb*". Quindi, sarebbe questo lo studio chiave adottato per la classificazione della sostanza attiva come **tossica per la riproduzione**.

Di fatto, come si desume leggendo il report del Rac, per diversi giorni alle cavie gravide sono state somministrate **dosi crescenti di Dithane M-45**, un formulato all'80% di mancozeb, pari a **2, 8, 32, 128 e 512 milligrammi** di formulato per chilo di peso corporeo. Alla dose maggiore si è avuto un chiaro effetto nocivo, con un numero significativo di **nati malformati** rispetto al non trattato. Tali evidenze sono però crollate quasi a zero già con la dose a **128 mg/kg/giorno**, scomparendo del tutto alla dose di **32 mg/kg/giorno**.

Gli effetti sui feti sono stati attribuiti alla produzione di una **dose teratogena di Etu** la quale, una volta convertita in dosi di mancozeb, venne stimata in **430 mg/kg di peso corporeo/giorno** di sostanza attiva. Di seguito viene citato un analogo studio svolto nel 2015, anche in tal caso di Anon. come per molti altri riferimenti bibliografici oscurati, pare, per tutelare gli autori da eventuali ritorsioni dei fanatici animalisti contrari alla sperimentazione animale. In quel caso, però, i ricercatori si fermarono alla dose di **160 mg/kg** di peso corporeo/giorno, dose che avrebbe causato solo una **tossicità materna** espressa tramite un **ridotto aumento di peso** corporeo conseguente a un **minor consumo di cibo**. Con una simile dose di fungicida nella dieta, non v'è in effetti alcunché di cui stupirsi.

Come si vede, trattasi di **dosi estremamente elevate**, migliaia di volte più alte di quelle alle quali si può lecitamente attendere venga esposto un essere umano. Un aspetto che meglio si approfondirà in seguito. A conferma di come le **prove di laboratorio** siano estremamente pericolose quando adottate acriticamente per valutare una sostanza attiva. Specialmente da un'agenzia come **Echa** dalla quale dipende il destino di molecole strategiche per l'agricoltura.

Anche quando si è usciti dai laboratori, però, le **valutazioni epidemiologiche** su mancozeb sono state elaborate in areali in cui la difesa fitosanitaria è effettuata con mezzi aerei, a dosi elevate, con trattamenti frequenti, per giunta sulla testa degli abitanti. Quindi anch'esse situazioni che con l'Europa nulla hanno a che vedere, come per esempio quella che segue.

Bananeti e piogge di mancozeb

In tale direzione, per esempio, spicca la ricerca di Berna van Wendel de Joode et al (2014), dal titolo "[*Aerial Application of Mancozeb and Urinary Ethylene Thiourea \(ETU\) Concentrations among Pregnant Women in Costa Rica: The Infants' Environmental Health Study*](#)".

L'area considerata era ricca di **bananeti trattati settimanalmente** con mancozeb tramite aerei. Nelle donne incinte che vivono vicine ai campi, come prevedibile, le concentrazioni urinarie medie di **etilen-tiourea (Etu)**, principale metabolita di mancozeb, erano fino a cinque volte superiori a quelle riportate per altre popolazioni generali. Il 72% delle donne considerate mostrava anche una **Estimated daily intake (Edi)** superiore alla RfD per l'Etu, cioè la dose massima ritenuta ammissibile per l'essere umano.

Questo parametro fissa l'**esposizione giornaliera** che si ritiene priva di rischi apprezzabili di sviluppare effetti deleteri di lungo periodo. Nel 1996 l'Epa americana stabilì per la Etu una RfD di **0,08 µg/kg/giorno** per l'esposizione cronica orale. Quindi un valore particolarmente basso, frutto di una correzione realizzata tramite coefficienti di sicurezza molto cautelativi. L'Edi medio per l'Etu, stimato per le donne costaricensi, è risultato pari a **0,12 µg/kg/giorno**, cioè una volta e mezzo il valore di RfD sopra riportato.

Bene però sapere come tale RfD è stata desunta: l'Epa è infatti partita da una **Loael** (livello più basso di effetto avverso osservato) pari a **0,25 mg/kg/giorno**. A tale dose si è notata una **iperplasia tiroidea** nei ratti. Il fattore di incertezza venne fissato pari a 3.000 per tenere conto di tutte le possibili differenze fra roditori ed esseri umani, stabilendo quindi il sopra citato 0,08 µg/kg/giorno. In seguito, nel 2005, l'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, sempre dell'Epa, individuò anche l'RfD per la popolazione elevandolo a **0,18 µg/kg/giorno** in base a una Noael (dose senza alcun effetto osservato) pari a **0,18 mg/kg/giorno**. Al di sopra di questa dose si sono infatti rilevati fenomeni di **tossicità tiroidea** nei cani. In tal caso, la Noael è stata quindi divisa per un **fattore mille**.

Sempre nel 2005, l'Epa fissò anche una soglia per l'**esposizione acuta** all'Etu pari a **5 µg/kg/giorno**, partendo da una Noel di **5 mg/kg/giorno** rilevata su ratto. Al di sopra di tale soglia si è osservata una migrazione delle cellule di Purkinje del cervelletto negli embrioni di ratto a seguito di **esposizione materna**.

Quindi, anche in questo caso si è adottato un fattore prudenziale pari a mille (da milligrammi a microgrammi).

Come si vede, la RfD citata nel lavoro svolto in Costa Rica è parametro con un coefficiente di sicurezza molto ampio, dalle 1.000 alle 3.000 volte. Un valore stimato di esposizione reale pari a una volta e mezza l'RfD porta ovviamente a ridurre questo margine. Le donne costaricensi incinte sono state cioè esposte a dosi stimate di Etu che stallano **dalle 666 alle 2.000 volte** più in basso dei valori di laboratorio ritenuti sicuri, o ai quali si sono iniziati a rilevare effetti nocivi. Anche questi coefficienti di sicurezza, 666-2.000, vanno però considerati comunque significativi, sebbene meno prudenziali rispetto a quelli prescelti da Epa. A conferma, nello studio citato non si riportano statistiche relative a eventuali **ripercussioni sulla prole**, prima e dopo la nascita. Sebbene la presenza di Etu fosse significativa, questa non sembra cioè aver causato danni reali, né alle donne, né ai bambini. Per lo meno, nella ricerca in questione di danni alla salute non se ne parla.

Nella pubblicazione di van Wendel de Joode viene riportata anche una interessante bibliografia relativa a diverse prove di laboratorio. Quindi si è deciso di consultare e commentare anch'esse.

La Etu in laboratorio: effetti sul cervello

Nel 1987 K.S. Khera pubblicò uno studio svolto in laboratorio su ratto dal titolo "[Neuronal degeneration caused by ethylenethiourea in neuronal monocell layers in vitro and in fetal rat brain in vivo](#)". La ricerca venne incentrata su prove *in vitro* su cellule cerebrali e su cavie *in vivo*. Nel primo caso le cellule neuronali furono esposte a una concentrazione 0,5 millimolare di Etu. Considerando una massa molare dell'Etu pari a 102 grammi/mole, si tratta di una concentrazione prossima ai **50 milligrammi per litro**, quindi estremamente elevata. Nelle prove *in vivo*, invece, le cavie furono esposte a dosi orali di **30 e 45 mg/kg** di peso corporeo. Per una persona di 60 chili significano **1.800-2.700 milligrammi** complessivi.

L'etilen-tiourea somministrata *in vitro* a concentrazioni maggiori o uguali 50 mg/L, ha causato **necrosi** delle cellule neuronali e una marcata depressione nella formazione di neuriti e fascicoli senza alcun cambiamento evidente nelle cellule non neuronali. Nello studio *in vivo*, invece, l'Etu è stata somministrata a ratte al 19° giorno di gravidanza, quindi sul finire della gestazione, inducendo **necrosi dei neuroblasti** del sistema nervoso centrale dei feti dopo 18 e 24 ore dalla somministrazione. A tale effetto si è aggiunta la presenza di idrocefalo nei cuccioli postnatali. I ricercatori hanno quindi concluso che i bersagli di Etu sono probabilmente le **cellule neuronali** piuttosto che l'organizzazione del tessuto nervoso in sé.

Nulla da eccepire sulle modalità di esecuzione dei test, tranne che per la solita, annosa questione: manca sempre la tesi in cui la sostanza testata viene somministrata a **dosi ragionevolmente vicine** a quelle che possono verificarsi in realtà. Nessun neurone verrà infatti mai esposto a soluzioni di Etu con tali concentrazioni, né alcun essere umano ingerirà mai **1,8-2,7 grammi di Etu** in un solo giorno. Meglio sarebbe stato quindi scendere progressivamente con le dosi, *in vivo* e *in vitro*, sino a individuare la soglia di non effetto. Ossia l'unica dalla quale partire per sviluppare valutazioni sull'**esposizione umana** da ritenersi sicura per la salute.

Mancozeb e tiroide

Può mancozeb causare **ipotiroidismo**? Sì, ma a dosi da cavallo. La tiroide è una ghiandola di estrema importanza, poiché gli **ormoni** da essa prodotti giocano ruoli fondamentali a molteplici livelli, influenzando frequenza cardiaca, consumo calorico, sviluppo e persino fertilità. Quindi, avere un effetto sulla tiroide è cosa tutt'altro che positiva.

A occuparsi di tali effetti sono stati Marta Axelstad et al (2011), pubblicando la ricerca dal titolo "[Exposure to the widely used fungicide mancozeb causes thyroid hormone disruption in rat dams but no behavioral effects in the offspring](#)".

Già nel titolo si spiega come gli effetti siano stati rilevati su **ratte gravide**, ma non sulla **progenie**. Quindi non si parte poi tanto male. Bene però approfondire come sempre le dosi utilizzate. L'ipotiroidismo, cioè la ridotta funzionalità tiroidea, è stata ottenuta somministrando alle ratte gravide **150 mg/Kg** di mancozeb, equivalenti a **9 grammi** in una persona di 60 chili. A tale dose sono stati riscontrati nelle ratte anche effetti di neurotossicità.

Le tesi adottate sono quindi partite da zero, ossia la tesi non trattata, salendo poi a **50, 100 e 150 mg/kg di peso corporeo/giorno**. Dosi somministrate tramite sondino a partire dal settimo giorno di gestazione sino al giorno 16 postnatale. Quindi, approssimativamente due settimane in gravidanza, più altre due abbondanti post parto. Il team di ricercatori ha misurato i livelli totali di **tiroxina T4** nelle madri durante e dopo la gestazione. Nella prole sono stati invece valutati i livelli ormonali e il peso di diversi organi al 16° giorno dalla nascita, mentre nella prole divenuta ormai adulta sono state soppesate l'attività motoria, la risposta di sussulto e la funzione cognitiva.

Se i livelli di T4 hanno mostrato una diminuzione dose-dipendente nelle madri di tutti e tre le tesi (15° giorno di gravidanza), nella prole non si sono ravvisati problemi quanto a livelli di T4, peso della tiroide e analisi istologica (16° giorno dopo il parto). Analogamente, **non sono stati osservati effetti** sul peso degli organi riproduttivi e non sono stati osservati cambiamenti comportamentali.

I ricercatori hanno quindi concluso che una ipotiroidismo materna moderata durante la gestazione non porta necessariamente a iperattività o a ridotte capacità di apprendimento nella prole. Va da sé, che perfino la dose più bassa impiegata nella prova, **50 mg/kg/giorno**, è di fatto altissima. Una donna di 60 chili dovrebbe infatti assumere **per diverse settimane 3 grammi al giorno** di mancozeb per via orale. Oggettivamente uno sproposito. Di conseguenza, in mancanza di una tesi di non effetto si può solo concludere che gli effetti negativi sulla tiroide delle madri si manifestano a dosi giornaliere altissime. Suona un po' come la scoperta dell'acqua calda. Ottimo invece che queste dosi non abbiano comunque mostrato **effetti negativi su feti e prole**.

Effetti sulla prole da somministrazioni perinatali

Si conferma alto l'interesse sui possibili effetti per la prole in caso di **somministrazioni perinatali** di Etu, metabolita di mancozeb. In tal senso R. S. Chhabra et al (1992) hanno pubblicato uno studio dal titolo "[Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice](#)". Questo studio è stato incentrato sulla eventuale **tossicità cronica e cancerogenicità** dell'etilen-tiourea.

Nel test è stata somministrato uno standard di Etu puro al 97% e le prove sono state condotte su **ratti F344/N** e **topi B6C3F1** di entrambi i sessi al fine di determinare se l'esposizione perinatale, oltre all'esposizione biennale su adulti (dall'età di 6-8 settimane), potesse aumentare la sensibilità dei **biotest** impiegati per l'identificazione del potenziale cancerogeno della Etu rispetto alla somministrazione convenzionale, sempre della durata di 2 anni.

Tre quindi le tesi messe a confronto: la prima prevedeva di esporre i topi a livello perinatale e fino a 8 settimane di età, proseguendo con una **dieta di controllo** per 2 anni (cioè senza Etu). La seconda tesi ha previsto di somministrare Etu per 2 anni a partire dall'età di 8 settimane di età delle cavie. La terza tesi intendeva valutare gli effetti dell'**esposizione combinata** perinatale/adulta.

Quanto a dosi, durante il **periodo perinatale** ai **ratti** sono stati somministrati alimenti contenenti Etu a concentrazioni comprese tra **9 e 90 ppm** (mg/Kg). Le esposizioni su **adulti** sono state invece realizzate somministrando alle cavie mangimi contenenti Etu in ragione di concentrazioni comprese tra **25 e 250 ppm**.

Nei **topi**, le concentrazioni di **esposizione perinatale** all'ETU nella dieta hanno spaziato da **33 a 330 ppm**, salendo a **100-1.000 ppm** su **cavie adulte**. Dieci animali di ciascun gruppo sono stati sacrificati al nono mese di studio per una valutazione intermedia di eventuali effetti su **tiroide** (ratti e topi) e solo **fegato** nei topi, avendo identificato questi organi come bersagli più interessanti da indagare.

L'esposizione **perinatale** all'Etu **non ha manifestato esiti** cancerogeni né nei topi, né nei ratti. Al contrario, le esposizioni su adulti e quelle combinate perinatale/adulto hanno fatto segnare lo **sviluppo di tumori** sia nei ratti sia nei topi. La **tiroide** è stata il sito bersaglio principale. In estrema sintesi, questo studio è coerente con quello precedente in Costa Rica, non rivelando effetti sulla prole a seguito di somministrazioni perinatali anche a dosi elevate. Sugli **adulti** la somministrazione per **due anni** ha previsto dosi che superano di migliaia o decine di migliaia di volte l'esposizione umana a mancozeb/Etu, come meglio si vedrà commentando la ricerca a seguire.

Somministrazioni a vita: l'approccio dell'Istituto Ramazzini

In ambito mancozeb non poteva mancare uno studio dell'onnipresente **Istituto Ramazzini di Bologna**, ormai noto per operare su un ampio ventaglio di tematiche, dai dolcificanti alle onde elettromagnetiche, dal metanolo al glifosate. Quindi non stupisce si sia occupato anche di mancozeb. Né stupisce che per farlo abbia ricorso al proprio **modus operandi** ormai consolidato: somministrazioni estremamente prolungate a partire dai primissimi stadi di sviluppo delle cavie, talvolta fin dalla gravidanza, proseguendo sino alla morte delle cavie stesse alla fisiologica scadenza delle aspettative di vita.

Con buona pace dell'Istituto, che ritiene "adeguati" solo gli studi condotti in tal modo, queste modalità sperimentali divergono però sensibilmente dalle più **comuni linee guida** che si devono seguire per realizzare test che possano essere impiegati nei processi autorizzativi degli agrofarmaci. Quindi non ci si deve stupire per i risultati che l'Istituto emiliano pubblica in tal senso, né che questi non vengano presi in conto quando si elaborino **stime del rischio**, ossia quelle che permettono di promuovere o bocciare una sostanza attiva in termini di usi reali.

Su mancozeb il metodo Ramazzini è stato applicato in uno studio del 2002 dal titolo "[*Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of ethylene-bis-dithiocarbamate \(Mancozeb\) in rats*](#)", in cui il fungicida è stato somministrato a partire dall'ottava settimana di età delle cavie (bontà loro non a partire dalla gravidanza), fino alle **104 settimane**. Cioè due anni. Si ricorda che gli **Sprague-Dawley** impiegati nei test sono quei simpatici **ratti albini** dagli occhi rossi e dalle aspettative medie di vita di circa due anni e mezzo. In più, tendono a sviluppare spontaneamente tumori a partire dall'anno e mezzo in su. Sono cioè **fabbriche di tumori** a quattro zampe e vengono per tale ragione impiegati anche nei test di cancerogenesi. Del resto, se un tumore non si sviluppa fra gli Sprague Dawley è praticamente impossibile si sviluppi in altri organismi.

Uno degli aspetti interessanti della pubblicazione è contenuto nell'introduzione del lavoro stesso, in cui si riportano i risultati di alcuni **precedenti test di cancerogenesi** svolti su Sprague Dawley, anche sullo specifico ceppo Crl:CDBR fornito dai laboratori Charles River. Nell'acronimo, CD sta per "cesarean derived". Su quest'ultimo sono state somministrate per **due anni** dosi **da zero a 750 ppm** (milligrammi di mancozeb per chilo di mangime) utilizzando uno standard tecnico all'83% di sostanza attiva. Solo alla **dose più alta** si sono rivelati adenomi e carcinomi. Parallelamente, sempre su Sprague Dawley e per il medesimo lasso temporale, sono state somministrate dosi **da zero a 400 ppm** senza mai ravvisare induzione di tumori. Altre

prove condotte con l'**etilen-tiourea** hanno dato risultati positivi (nel senso dell'insorgenza di tumori) a dosi di diverse centinaia di ppm, ossia **da 250 a 500**. Come si vedrà al termine del capitolo, sono dosi migliaia di volte superiori a quelle stimate per l'**esposizione umana**.

Anche nello studio dell'Istituto Ramazzini alle vispe bestiole sono stati somministrati diversi livelli di mancozeb: **zero, 10, 100, 500 e 1.000 milligrammi** per chilo di mangime (ppm). Alla fine dei due anni di trattamento sono stati ravvisati molteplici tipi di tumore, con differenze significative soprattutto per le tesi a 500 e 1.000 ppm. Motivo per il quale l'Istituto sostiene che mancozeb debba "essere considerato un agente cancerogeno multipotente".

Nelle tabelle incluse nella pubblicazione sono riportati sia i **numeri assoluti** sia le **percentuali** rilevate per i diversi tipi di tumore, suddivisi per maschi e femmine. A una lettura dei dati emerge quanto segue, ricordando ancora che le somministrazioni sono state continuative nel corso di due anni e con dosi **ampiamente superiori** a quelle a cui ci si può attendere venga esposto un essere umano:

- Tumori alla pelle: nessuna differenza significativa fra tesi e non trattato.
- Tessuti subcutanei: nessuna differenza significativa fra tesi e non trattato.
- Ghiandola mammaria: le percentuali nelle femmine di fibromi e fibroadenomi partono dal 46,7% del non trattato (35 casi), fissandosi al 54,7% per la dose 10 ppm (41 casi), al 40% per la dose 100 ppm (30 casi), al 42,7% per la dose 500 ppm (32 casi) e 57,3% per la dose 1.000 ppm (43 casi). Di fatto, non si può apprezzare alcun effetto dose, con il valore massimo di poco più alto della dose più bassa. Per l'adenocarcinoma vi sono pochi casi: 3, 5, 9, 8 e 5 salendo dal non trattato alla dose 1.000 ppm. Le percentuali sono rispettivamente 4%, 6,7%, 12%, 10,7% e 6,7%. Ancora, non si osserva un chiaro effetto dose e la dose maggiore (1.000 ppm) ha esiti simili a quella inferiore (10 ppm).
- Tumori alle ghiandole Zymbal (ghiandole sebacee, presenti nell'orecchio esterno): nulla da segnalare sugli adenomi, né per i maschi, né per le femmine. Casi a una cifra per i carcinomi nelle femmine: le percentuali sono dell'8% nel non trattato (6 casi); 13,% a 10 ppm (10 casi); 9,3% a 100 ppm (7 casi); 14,7% a 500 ppm (11 casi) e 6,7% a 1.000 ppm (5 casi). Nei maschi: stessa percentuale (1,3%) per non trattato e dose 10 ppm (1 caso per ciascuna tesi). Si sale poi al 5,3% a 100 ppm (4 casi); all'8% a 500 ppm (6 casi) e al 16% a 1.000 ppm (12 casi). In tal senso si apprezza una risposta dose/effetto, ma solo da 100 ppm in su. A 10 ppm nulla cambia rispetto al controllo.
- Tumori all'orecchio: nulla da segnalare per gli acantomi, mentre vi sono dati interessanti per i carcinomi. Nelle femmine si passa dall'8% del non trattato (6 casi), al 13,3% a 10 ppm (10 casi) salvo scendere al 9,3% a 100 ppm (7 casi) e risalire al 14,7% a 500 e 1.000 ppm (11 casi ciascuno). Per i maschi: 2,7% nel non trattato (2 casi); 10,7% a 10 ppm (8 casi) che scende al 6,7% a 100 ppm (5 casi), tornando al 9,3% a 500 ppm (7 casi) e salendo al 13,3% a 1.000 ppm (10 casi). Anche in tal caso si assiste a un'altalena di percentuali in funzione della dose, anziché osservare un aumento dei casi coerente con le dosi. Ciò anche perché i valori assoluti non sono particolarmente elevati.
- Tumori alle cavità nasali: nulla di significativo da segnalare.
- Cavità orale, lingua e labbra: valori irrisori dal punto di vista numerico e percentuale per entrambi i sessi quanto a fibrosarcomi rispetto al non trattato. Qualche differenza si nota per i carcinomi, con il non trattato delle femmine con zero casi, la dose 10 ppm con 3 casi (4%), la dose a 100 ppm con 1 solo caso (1,3%), quella a 500 ppm con zero casi e quella a 1.000 ppm con 4 casi (5,3%). Quindi non solo sono numeri estremamente ridotti, ma anche scollegati da qualsivoglia effetto dose. Nei maschi: 2 casi nel non trattato (2,7%); zero a 10 ppm; 1 caso a 100 ppm (1,3%); 3 casi a 500 ppm (4%) e infine 2 casi a 1.000 ppm (2,7%), dato quindi identico al non trattato nonostante la dose stellare somministrata.
- Nulla di significativo da segnalare sui tumori a faringe, laringe e polmoni.
- Acantoma allo stomaco: situazione ribaltata quanto a tesi, con il non trattato che mostra percentuali di 10,6% e 6,7% per femmine e maschi, con 8 e 5 casi rispettivamente, contro

percentuali e numeri di casi tutti inferiori per le tesi trattate, indipendentemente dalla dose, con la tesi più alta, a 1.000 ppm, che mostra solo 2 casi per i maschi e 4 per le femmine, con percentuali di 2,7% e 5,3% rispettivamente. Nulla da segnalare per entrambi i sessi per gli adenomi e per i carcinomi squamosi, come pure per i tumori alle ghiandole salivari e all'intestino.

- Fegato: differenze minime e solo per i maschi per gli epatocarcinomi, con la sola tesi a 1.000 ppm che riporta 4 casi (5,3%) contro lo zero del non trattato. Le tesi intermedie sono però in linea con questo ultimo dato, con 1 o 2 casi soltanto, indipendenti per giunta dalla dose. Nulla da segnalare, e per entrambi i sessi, per il colangioma e l'angiosarcoma.
- Pancreas: altra situazione ribaltata, con gli adenomi esocrini che mostrano valori più alti nel non trattato di entrambi i sessi (1 e 3 casi per l'1,3-4%) contro lo zero della dose 1.000 ppm. La dose 500 mostra invece 4 e 2 casi per maschi e femmine rispettivamente, con il 2,7-5,3% come percentuali. Quando si riscontra un esito del genere, significa che il caso ci ha messo pesantemente lo zampino. Anche gli adenomi alle isole pancreatiche non mostrano differenze per casi e percentuali, con il non trattato che mostra 6 e 11 casi per femmine e maschi (8-14,7%), contro i 5 e i 10 casi della dose 1.000 ppm (6,7-13,3%). Dati del tutto sovrapponibili anche alle altre tre tesi somministrate. Nulla da segnalare fra gli adenocarcinomi esocrini, con minime differenze per quanto riguarda i carcinomi delle isole pancreatiche, per i quali allo zero del non trattato fanno eco da 1 a 3 casi per tutte le altre tesi, con differenze poco significative quindi dal punto di vista statistico.
- Reni: niente di significativo da segnalare.
- Vescica: un unico caso di papilloma alla vescica, registratosi però nelle femmine del non trattato. Caso singolo verificatosi anche a carico dei maschi per il leiomyosarcoma, ma nella tesi 10 ppm.
- Prostata e adenocarcinoma: un solo caso, ovviamente nei maschi, alla dose 100 ppm. Zero in tutte le altre tesi.
- Testicoli: differenze pressoché nulle per gli adenomi interstiziali, con percentuali di 9,3%, 8%, 8%, 13,3% e 9,3% partendo dal non trattato e finendo con la dose 1.000 ppm.
- Ovaie: zero risultati per il tecomato maligno e i tumori maligni alle cellule granulose. Minime differenze, con 1 o 3 casi scollegati dalla dose per il cistadenoma, per i tumori alle cellule del Sertoli e per quelli alle cellule granulose.
- Utero: nulla di significativo da segnalare per fibroanginoma, fibrosarcoma, schwannomi maligni, leiomyoma e carcinoma squamoso. Unici a mostrare differenze sono i polipi, con il non trattato che mostra 7 casi (9,3%) contro i 14 (18,7%), 16 (21,3%), 11 (14,7%) e 11 (14,7%) delle quattro tesi a dose crescente. Tutte quindi superiori al non trattato, ma senza un chiaro effetto dose.
- Utero-vagina e vagina: nessun dato significativo per Schwannomi maligni e tumori di Abrikosoff, con zero, 1 o 2 casi sparsi fra le varie tesi, incluso il non trattato.
- Peritoneo: nessuna differenza significativa fra le tesi, con numeri prossimi allo zero per lipoma, fibroangioma, mesotelioma e liposarcoma.
- Ipofisi: numeri decisamente alti per gli adenomi all'ipofisi, ma ancora senza differenze significative fra tesi e non trattato, se non per la dose a 1.000 ppm. Nelle femmine non trattate, a conferma, si registrano 40 casi (53,3%), con le quattro tesi a dosi crescenti che mostrano rispettivamente 37 (49,3%), 38 (50,7%), 36 (48%) e 47 (62,7%). Unico dato, quest'ultimo, che si discosta da tutti gli altri per lo meno in termini percentuali. Nei maschi: nessuna differenza fra le tesi che possa far pensare a un effetto di manzozeb: i casi sono infatti stati, passando dal non trattato alle quattro tesi a dosi crescenti, 23 (30,7%), 26 (34,7%), 22 (29,3%), 14 (18,7%) e 22 (29,3%).
- Tiroide: ghiandola sulla quale vale la pena spendere del tempo. Gli adenomi follicolari mostrano numeri interessanti, con il non trattato delle femmine che mostra solo 1 caso (1,3%), la tesi a 10 ppm ne mostra 2 (2,7%), quella a 100 ppm è a 3 casi (4%) e la dose a 1.000 si piazza sui 9 casi (12%). Quindi vi è una differenza significativa solo per la tesi più alta. La tesi a 500 ppm interrompe però la serie, segnando zero casi, ossia meglio del non trattato stesso. Nei maschi solo la dose a 1.000 ppm

mostra dati significativamente differenti dal non trattato, con 10 casi (13,3%) contro zero del non trattato. Gli adenomi alle cellule parafollicolari offrono anch'essi un risultato che nelle femmine si discosta in qualche modo dal non trattato per la tesi a 1.000 ppm con 7 casi (9,3%) contro i 4 casi del non trattato (5,3%). In mezzo, le dosi a 10 e a 100 ppm mostrano entrambe 5 casi (6,7%), con la dose a 500 ppm che però segna un solo caso (1,3%) abbattendo l'ipotesi di effetto dose. Risultati invece più interessanti per i carcinomi follicolari, con il non trattato a zero casi per maschi e femmine, mentre le quattro tesi a dosi crescenti hanno mostrato nelle femmine una sola differenza significativa alla dose 1.000 con 12 casi (12%). Nei maschi non si hanno differenze rispetto al non trattato per le prime due dosi, mentre la dose 500 ppm di casi ne ha mostrati 2 (2,7%) e la dose 1.000 ppm ne ha segnati 7 (9,3%). Come si vede, solo questa tesi mostra una differenza consistente rispetto al non trattato. La dose 1.000 ppm è l'unica a differenziarsi dal non trattato anche per i carcinomi alle cellule parafollicolari, con 2 casi sia per i maschi, sia per le femmine (2,7%) contro lo zero dei non trattati. Zero contro 2, peraltro, non è una differenza da considerare "schiacciante".

- Paratiroide: altra situazione in cui il caso influisce sui numeri, facendo segnare nelle femmine un solo caso nel non trattato (1,3%), uguale alla dose 10 ppm, contro lo zero delle tre dosi superiori. Nei maschi stessa situazione, con 2 casi alla dose 10 ppm (2,7%) contro lo zero di tutte le altre tesi, incluso il non trattato. A conferma di come 1-2 casi non siano buon indice di relazione causa-effetto.
- Ghiandole surrenali: nulla di significativo da segnalare per gli adenomi corticali, con le femmine del non trattato che mostrano 3 casi (4%), contro i 5 casi della tesi a 10 ppm (6,7%), i 3 casi della dose 100 ppm (4%), i 4 della dose 500 ppm (5,3%) e il singolo caso della tesi 1.000 ppm (1,3%). Fila di zeri nei maschi, dal non trattato alla dose 1.000 ppm. Nemmeno per il feocromocitoma si evidenziano esiti degni di nota, con le femmine non trattate che mostrano 14 casi (18,7%) contro i 13, 12, 13 e 5 casi delle tesi a dose crescente, pari quindi al 17,3%, 16%, 17,3% e 6,7%. In pratica, la dose 1.000 ppm ha mostrato incidenze inferiori a tutte le altre tesi, incluso il non trattato. Analogo trend anche nei maschi, con il non trattato che mostra 22 casi (29,3%) contro i 19, 16, 24 e 15 delle quattro tesi a dosi crescenti, per percentuali rispettivamente del 25,3%, 21,3%, 32% e 20% nella tesi a 1.000 ppm, la quale mostra ancora il valore più basso rispetto a tutte le altre, controllo incluso. Nulla da segnalare per adenocarcinomi corticali e feocromoblastoma, con valori di zero, 1 o al massimo 2 casi senza alcun effetto dose chiaro.
- Cervello e meningi: quattro tipi di tumori (oligodendroglioma, meningioma benigno, fibrosarcoma e meningioma maligno) ma lunga fila di zeri e di uno, con qualche raro 2 (di cui uno nelle femmine non trattate), senza quindi differenze fra controllo e tesi a dosi crescenti.
- Sistema nervoso periferico: un solo caso rilevato di feocromocitoma, sia per i maschi, sia per le femmine, nel non trattato e nella tesi a 10 ppm. Nessuna evidenza quindi in termini oncogenici.
- Tumori ossei al cranio: nulla da segnalare per condromi, osteomi e condrosarcomi. Alcune differenze invece per gli osteosarcomi cranici. Nelle femmine si è evidenziato 1 caso nel controllo (1,3%) contro gli 8, 1, 4 e 3 casi delle tesi 10, 100, 500 e 1.000 ppm, per percentuali di 10,7%, 1,3%, 5,3% e 4% nella tesi a 1.000 ppm. Nei maschi, 2 casi (2,7%) nel non trattato, contro i 13, 8, 5 e 8 nelle tesi a dosi crescenti, per percentuali di 17,3%, 10,7%, 6,7% e 10,7% nella dose più alta. Ancora, nessun chiaro effetto dose, con la tesi a 10 ppm che mostra i valori più alti in assoluto.
- Osteosarcomi: al contrario di quanto visto sopra, per gli altri osteosarcomi non v'è nulla da segnalare. Nelle femmine si è contabilizzato o uno zero o un singolo caso. Stessa cosa nei maschi (o zero o 1), con l'unica tesi che mostrava due casi ed era il non trattato.
- Tessuti molli: nulla da segnalare per liposarcoma e angiosarcoma. Lungo elenco di zeri e di uno.
- Tumori al cuore: nulla da segnalare per mixosarcoma e schwannoma maligno. Lungo elenco di zeri e di uno.
- Timo: unica tesi con due casi, il non trattato dei maschi. Tutte le altre tesi sono o zero, o uno.
- Milza: nulla da segnalare per fibrosarcoma e angiosarcoma. Lungo elenco di zeri e di uno.

- Linfonodi mesenterici: nulla da segnalare per il fibroangioma. Lungo elenco di zeri e di uno.
- Linfomi e leucemie: tra le femmine si sono registrati 11 casi (14,7%), contro i 20, 27, 21 e 16 casi nelle quattro tesi a dosi crescenti, per percentuali pari a 26,7%, 36%, 28% e 21,3% per la dose più alta. Quindi vi sono differenze fra trattati e controllo, ma ancora senza un chiaro effetto dose. Nei maschi, 16 casi nel controllo (21,3%), contro 22, 32, 35, 30 casi nelle tesi a dose crescente, con percentuali di 29,3%, 42,7%, 46,7% e 40%. Ancora, differenze significative si ravvisano fra controllo e tesi trattate, ma con un effetto dose debole che si ferma alla dose 500 ppm.
- Numero complessivo di tumori: sommando i dati complessivi, si sono contati 52 tumori su 100 animali (media M/F) nel controllo, contro i 92,7 della dose a 10 ppm, i 97,3 della dose a 100 ppm, i 104 della dose a 500 ppm e infine i 122 della dose a 1.000 ppm (spesso vi sono più tumori per singola cavia). Di fatto, 78 diversi tipi di tumore su 89 (87,6%), quando presi singolarmente non mostrano differenze che possano far concludere vi sia una relazione chiara fra mancozeb e lo specifico tumore. Solo 11 tipologie mostrano una chiara differenza fra controllo e tutte le tesi trattate, ma sempre senza un evidente effetto dose. Sommando quindi tutti i casi di tumore delle 11 tipologie alle quali si possa riconoscere un minimo di significatività, si ottengono 45 e 72 casi (M/F) per il controllo (Tot. 117); 69 e 98 casi (M/F) per la dose 10 ppm (tot. 167); 73 e 105 casi (M/F) per la tesi a 100 ppm (Tot. 178); 71 e 88 casi (Tot. 159) per la tesi a 500 ppm e infine 97 e 120 casi (Tot. 217) per la tesi a 1.000 ppm. Così agendo si ravvisa un certo effetto dose generale, sebbene discontinuo alla dose 500 ppm, inferiore sia alla tesi a 100 ppm sia alla tesi a 10 ppm, con la dose a 1.000 ppm che da sola rappresenta quasi il doppio del controllo.

Confronto fra dosi somministrate ed esposizione reale umana

I dati su elencati, si ricorda, sono stati ottenuti esponendo ogni giorno le cavie a **dosì molto elevate**, praticamente per tutta la vita. Dura quindi affermare, leggendo quelle tabelle, che mancozeb è un “agente cancerogeno multipotente”, poiché in quelle condizioni sperimentali non stupisce affatto si alzino alcune forme di tumore rispetto a una tesi non trattata. Ciò che però più importa, come al solito, è il confronto tra quanto assunto dalle cavie nelle prove di laboratorio rispetto a quanto viene **ingerito nella realtà** dall’essere umano tramite residui. Di seguito, la stima comparativa.

Di norma, il consumo di cibo degli Sprague Dawley oscilla per lo più **fra i 20 e i 30 grammi di mangime** al giorno, con una crescita corporea che spazia dai 40 ai 50 grammi intorno ai 21 giorni di età, sino ai circa 200 grammi nelle femmine adulte che salgono a 300 nei maschi. L’età adulta si raggiunge nei maschi intorno ai 40 giorni e in poco più di 50 nelle femmine. Considerando un valore medio di mangime intorno ai **25 grammi al giorno** per cavia si può stimare in 100 grammi la quantità di mangime assunta giornalmente dalle cavie per chilo di peso corporeo (peso medio 250 grammi/cavia).

Per equivalere un essere umano di 60 chilogrammi servono quindi **240 cavie**, le quali ingeriscono ogni giorno circa **6 chili di mangime** (25 grammi per 240 cavie). Su base annua, significa che 240 cavie ingeriscono **2.190 chili** di mangime. Nei due anni di test si può quindi stimare in **4.380** i chili di mangime necessari per alimentare le 240 cavie prese a riferimento per il confronto con l’essere umano.

Alle dosi di mancozeb di **10, 100, 500 e 1.000 mg/Kg** (ppm) si ottengono quindi assunzioni complessive di sostanza attiva nei due anni di studio pari a **43,8 grammi** per la tesi a 10 ppm; **438 grammi** nella tesi a 100 ppm; **2.190 grammi** nella tesi a 500 ppm e infine **4.380 grammi** di mancozeb nella tesi a 1.000 ppm, ossia un grammo per chilo di mangime. Per quest’ultima tesi sono stati cioè assunti oltre quattro chili di mancozeb in due anni. In pratica, una dose sufficiente a trattare più di **tre ettari di vigneto**. Solo questo confronto dovrebbe bastare per comprendere quanto siano irrazionali tali somministrazioni in laboratorio.

Bene poi sottolineare come le concentrazioni impiegate nella dieta dei roditori siano enormemente al di sopra dei **limiti massimi residui** stabiliti per mancozeb, i quali sono in larga parte fissati a **0,05 o 5 ppm** a seconda della coltura, trovando un massimo di 10 ppm nelle sole **fragole**, alimento consumato sporadicamente e in quantità limitate. Inoltre, Lmr non significa affatto assunzione orale reale. In base agli studi di **Ivano Camoni** dell'Istituto Superiore di Sanità¹ questa era stimata nel 1997 per i ditiocarbammati (tutti) in soli **0,716 µg/chilo bw/giorno**, espressi però come mancozeb. Questo valore di Edi (Estimated daily intake) è pari al **2,39% dell'Adi** (Acceptable daily intake) di mancozeb, cioè la soglia già di per sé ritenuta sicura per la salute umana. La citata persona di 60 chili si stima quindi che nel 1997 assumesse **42,96 microgrammi** di ditiocarbammati al giorno, pari a **15,7 milligrammi all'anno**. Sulla base di due anni si ottengono **31,36 milligrammi** complessivi. Una quantità irrisoria, quindi, anche se attribuita tutta al solo mancozeb.

Nello stesso lasso di tempo, le cavie dell'Istituto Ramazzini hanno quindi assunto dosi **1.397 volte superiori** a quelle reali già alla tesi con la dose più bassa, ossia quella a 10 ppm, mentre con la dose a 100 ppm hanno assunto livelli **13.397** volte superiori. Si sale infine a **69.834** e **139.668** volte per le tesi a 500 e 1.000 ppm.

Esprimendo tali valori in percentuale, se si assumono in due anni 31,36 milligrammi (teorici) di residui di mancozeb si ingerisce lo **0,07%** della dose minima somministrata alle cavie nei test bolognesi nello stesso lasso temporale. Percentuale che scende allo **0,0007%** per la dose 100 ppm, poi a **0,00014%** per la dose a 500 ppm e infine a **0,00007%** della dose 1.000 ppm. A ciò si aggiunga che dal 1997 gli usi dei ditiocarbammati, incluso quelli di mancozeb, sono calati sensibilmente. Al contempo cresceva anche l'attenzione per gli aspetti residuali, stimolando una maggiore attenzione nella **gestione dei trattamenti**. Dei valori ottenuti nel 1997 da Ivano Camoni si può quindi stimare ne restino validi oggi anche meno della metà.

Considerando quanto sopra, i **margini di sicurezza** per gli esseri umani sono quindi molto ampi, anche nel caso in cui all'ingestione orale si dovesse sommare un'eventuale assunzione di **origine ambientale** come può essere per esempio quella degli astanti, cioè le persone che vivono vicine a dei vigneti. Ciò poiché i trattamenti con mancozeb sono (erano) effettuati prevalentemente da inizio maggio a inizio giugno, esponendo quindi la popolazione per un ridotto lasso temporale. Di certo, l'adozione di **macchinari antideriva** e di migliori pratiche applicative appare doverosa, poiché la dispersione ambientale dei prodotti fitosanitari è buona cosa venga ridotta comunque ai minimi termini. Un fronte di sviluppo, quello della **meccanizzazione agraria di precisione**, che espresso ai massimi livelli potrebbe riaprire i giochi non solo per mancozeb, ma anche per altre sostanze attive come per esempio **metiram o dimetomorf**, finite anch'esse nel tritacarne della Revisione Europea a causa di prove di laboratorio analoghe a quelle sopra citate.

Conclusioni

Gli effetti negativi di mancozeb e del suo metabolita Etu sono tangibili, ma solo quando le due sostanze vengono applicate in laboratorio, per **periodi molto prolungati** e a dosi migliaia o decine di migliaia di volte superiori a quelle che lecitamente ci si può attendere vengano assunte da un essere umano. La revoca della sostanza attiva appare quindi per lo meno frettolosa, nonché basata su evidenze tutt'altro che conclusive e su **coefficienti di sicurezza** estremamente elevati, in ossequio a una supposta maggiore tutela della salute umana. Salute umana che, a quanto pare, non è affatto messa a repentaglio, per lo meno nelle realtà agricole italiane.

Lo studio che ha condannato mancozeb alla **sommatoria ghiottina del "cut-off"** è peraltro vecchia di oltre 40 anni, realizzata a quanto pare senza nemmeno le necessarie **good laboratory practice** e a dosi ancor più elevate di quelle viste in altri lavori commentati. Quindi, scarso o nullo risulta l'apporto conoscitivo di questa ricerca nel **processo di valutazione** della molecola a livello europeo.

Infine, appare lecito chiedersi se quella ricerca sarebbe stata presa in considerazione dai valutatori se avesse fornito **esiti favorevoli** alla sostanza attiva. Ciò poiché sono sempre più frequenti i **doppi standard di valutazione** delle pubblicazioni disponibili, con quelle “colpevoliste” accettate talvolta più facilmente di quelle “innocentiste” a parità di valenza scientifica.

Parafrasando quindi Ennio Flaiano, sagace scrittore e giornalista del secolo scorso, si può quindi ritenere la situazione grave, ma non seria.

- 1) **Ivano Camoni (1997):** “*I residui di pesticidi*”. In “*La tossicologia per la qualità e la sicurezza alimentare*”, a cura di P. Hrelia e G. Cantelli Forti. Collana Sitox Alimentazione e Ambiente.

**Genovese classe 1964, Donatello Sandroni si è laureato in Scienze Agrarie presso l'Università degli Studi di Milano con una tesi sul fenomeno dell'eutrofizzazione delle acque lacustri. Dopo la laurea ha svolto per cinque anni attività di ricerca presso il gruppo di ecotossicologia della medesima università, conseguendo anche un dottorato di ricerca in “Chimica, Biochimica ed Ecologia degli Antiparassitari”, focalizzato sul comportamento e sul destino ambientale degli agrofarmaci nelle differenti matrici ambientali. Ha poi svolto differenti mansioni per alcune società del settore agrochimico, occupandosi di R&D, marketing e comunicazione, divenendo infine giornalista e divulgatore tecnico-scientifico. Socio di Editoriale Orsa Maggiore, cura diverse rubriche sul mensile Macchine Trattori, fra le quali Biotech, Ambiente ed Energie. Parallelamente, collabora con il magazine on-line AgroNotizie.it, ove si occupa in special modo di difesa fitosanitaria, nutrizione vegetale e biotecnologie. Dal 2020 al 2021 ha collaborato con il quotidiano cremonese La Provincia, curando la rubrica “Balle di paglia” dedicata alla disinformazione sui temi agricoli. Nel 2022 e 2023 è stato anche coordinatore editoriale del sito Agriscienza.it. Scrittore quando trova il tempo, a gennaio 2014 ha pubblicato il libro “Ki ti paga?” (esaurito), analisi delle dinamiche storiche e sociali che hanno condotto agli attuali scenari agricoli, come pure alle più diffuse forme di disinformazione che attualmente orbitano su temi scottanti come le morie delle api, gli ogm, i residui nei cibi e nell'ambiente, il biologico e il cibo a KmZero. Nel 2018 ha pubblicato “Orco Glifosato” (esaurito), disamina di quanto avvenuto a seguito dell'inclusione dell'erbicida in Lista 2A della Iarc. Il sequel aggiornato e ampliato, “Orco Glifosato²”, è un ebook in via di pubblicazione a fine 2024 sui principali canali di vendita online.*