

CAVIE ANIMALI NEL VECCHIO E NUOVO MILLENNIO

Massimo Tettamanti

Tratto da “Chimica e ambiente” di Massimo Tettamanti, ed. Cosmopolis, 2003.

“C’è una tendenza a dimenticare che tutta la scienza è strettamente legata alla cultura umana in generale, e che i risultati scientifici, persino quelli che, sul momento, sembrano i più avanzati ed esoterici e difficili da afferrare, perdono significato fuori dal loro contesto culturale”. Erwin Schrödinger

Il progresso scientifico e tecnologico del secolo passato ha permesso un enorme sviluppo dell’industria chimica e ha portato alla commercializzazione e all’utilizzo di un sempre maggior numero di sostanze.

Più di un milione di composti chimici sono stati prodotti artificialmente e la loro produzione mondiale ha raggiunto una quantità pari a circa 400 milioni di tonnellate ⁽¹⁾.

Fra questi, sono circa centomila i prodotti attualmente in commercio e, ogni anno, sono 2-3.000 le sostanze nuove, che vengono immesse nel mercato e utilizzate dall’uomo.

Tutte queste sostanze sono potenzialmente pericolose. Ad esempio solo in Europa vengono diffuse nell’ambiente circa 600 differenti tipologie di pesticidi e fungicidi ⁽²⁾.

Non è pertanto sorprendente che molte delle principali emergenze ambientali che l’Europa ha dovuto affrontare negli ultimi decenni, siano state causate da quantità eccessive di sostanze chimiche rilasciate nell’ecosistema.

L’incredibile quantità di mercurio trovata nei pesci in Svezia, le condi-

zioni dei siti industriali abbandonati, l'eutrofizzazione dei laghi, dei fiumi e dei mari, l'inquinamento causato dal DDT sono solo alcune delle più note emergenze che, attualmente, minacciano l'ambiente e la salute umana.

Per proteggere l'uomo e l'ambiente dai rischi connessi all'immissione sul mercato di tali nuove sostanze chimiche vengono adottate, anche a livello giuridico, misure di tutela della salute pubblica.

Negli ultimi 150 anni, innumerevoli composti chimici industriali, agricoli, di pulizia personale e igiene della casa, ecc. sono stati testati su animali per stabilire la loro potenziale pericolosità.

Una brochure dell'Istituto Nazionale Statunitense per la Salute (The National Institutes of Health, NIH) offre, forse, la miglior sintesi della logica che sostiene l'utilizzo di animali per testare le nuove sostanze chimiche ⁽³⁾.

Gli animali, a causa delle loro strette similitudini con l'organismo umano, rappresentano i sostituti migliori e scientificamente più validi per le persone nella ricerca biomedica e nelle prove di tossicità... Senza gli animali da laboratorio, i ricercatori non avrebbero potuto vedere in che modo il corpo gestisce le tossine, dove esse si concentrano all'interno dell'organismo, e quali danni siano in grado di causare.

Sarebbero stati costretti ad aspettare il verificarsi di incidenti chimici o di inaspettati effetti tossici negli individui per comprendere quali problemi si verificano dopo l'esposizione a determinate sostanze. Ma, in questo caso, sarebbe stato troppo tardi.

Alcuni scienziati sostengono che, effettuando test di tossicità sugli animali, sia possibile predire tumori ed effetti tossici in anticipo, a priori, prima cioè che questi si verifichino nell'uomo.

Altrimenti, come essi stessi sostengono... *sarebbe troppo tardi.*

Ciascuna specie animale, compresa la specie uomo, è geneticamente, metabolicamente e biochimicamente unica, ha una durata di vita speci-

fica e si ammala delle proprie malattie; i sostenitori dei test su animali e delle normative che attualmente li regolamentano sostengono che queste differenze esistono ma le somiglianze risultano molto più importanti e sufficienti a fornire degli indici di pericolosità utili all'uomo (4-5).

Infatti le informazioni ottenute con gli animali influenzano l'etichettatura di ciascuna sostanza, i modi d'uso, le modalità di gestione, di imballaggio e di trasporto, la sicurezza nei posti di lavoro, il destino finale di smaltimento, ecc.

Gli animali più usati per queste tipologie di prove sono sicuramente i roditori: topi, ratti e cavie (6-11).

Sono piccoli, facilmente gestibili, costano poco e la loro durata di vita di due-tre anni è sufficientemente breve da permettere rapidi studi di carcinogenesi.

È necessario trattare questo argomento con tutta l'attenzione che merita perché, se la valutazione della pericolosità delle sostanze chimiche non fosse svolta nel modo corretto e con le migliori metodologie, l'intero ciclo di vita delle stesse sostanze rappresenterebbe, come gli stessi sperimentatori ammettono, una fonte di pericolo non misurabile per l'uomo e per l'ambiente.

Questo opuscolo, frutto di ricerche bibliografiche e di incontri con sostenitori e con oppositori delle prove su animali, vuole essere una severa critica e un duro attacco all'utilizzo di animali nei test di tossicità.

Note

(1) Ramondetta M., Repossi A., 1998, Seveso 20 years after, From dioxin to the Oak Wood, Ed. Il Melograno.

(2) Fano A., 1997, Lethal Laws, Ed. Zed Books Ltd.

(3) Anon., 1990, With Respect to Life: Protecting Human Health and the Environment through Laboratory Animal Research, Brochure

(Bethesda: National Institutes of Health).

(4) Goldberg A., Wehr F., (1992), *Non-Animal Techniques in Biomedical and Behavioral Research and Testing*, Lewis Publishers.

(5) Menzel D.B., 1987, *Physiological Pharmacokinetic Modeling*. *Environ, Sci. Technol*, 21, n.10, 946.

(6) *Italian G.U.* n. 19, 21/08/1995.

(7) *Italian G.U.* n. 213, 12/09/1998.

(8) *ATLA*, 1997, vol. 25, n. 5, pp. 486-490.

(9) HMSO (1998), *Statistics of scientific Procedures on Living Animals: Great Britain 1997*, Cm 4025, pp. 95, London.

(10) *ATLA* (2000), vol. 28, n. 1, pp. 7-10.

(11) Koehler M., *arzneimittelprüfung kommt mit weniger Versuchstiere aus, BMELF-informationen*, 45, 1999, pp. 3-4 Bonn, Germany.

I test su animali

Nel 1997, negli Stati Uniti, è stato pubblicato il libro “Lethal Laws” ⁽¹⁾ di Alix Fano che affrontava i problemi legati alle politiche ambientali e ai test di tossicità in maniera eccezionalmente esaustiva ma, poiché trattava in maniera specifica la situazione statunitense, non è mai stato tradotto in italiano.

Per cercare di sopperire a questa carenza, molti degli esempi raccolti dall’Autrice sono stati qui utilizzati; il suo lavoro ha senz’altro innalzato la qualità di questo e di tutti gli altri libri che, in futuro, affronteranno gli stessi temi.

Utilità e riproducibilità

La prima qualità che un metodo deve possedere per definirsi scientifico è la riproducibilità.

Un esperimento, per essere riproducibile, deve sempre fornire lo stesso

risultato, con un margine quantificabile di errore, sia se compiuto più volte dallo stesso sperimentatore sia se compiuto da sperimentatori diversi in laboratori diversi. Se, ad esempio, la stessa sostanza, somministrata nello stesso modo e nelle stesse condizioni, risulta cancerogena nel laboratorio A e non cancerogena nel laboratorio B, questo vuol dire che l'esperimento che si sta effettuando non è controllabile, non è riproducibile, non è scientifico.

Nei test per la valutazione della tossicità, la riproducibilità è la prima condizione da soddisfare ma sicuramente non l'unica.

Dato che questi test vengono effettuati per salvaguardare la salute umana, è fondamentale che siano anche utili, che forniscano cioè risultati che possono essere applicati con sicurezza per la protezione dell'uomo e dell'ambiente.

Tornando all'esempio teorico precedente: se una sostanza risulta non cancerogena nel laboratorio A e, allo stesso modo, risulta non cancerogena anche nel laboratorio B, la riproducibilità è dimostrata ma, per essere utile, questa informazione deve corrispondere alla realtà.

La sostanza, riconosciuta non cancerogena in entrambi i laboratori, deve essere poi veramente non cancerogena per l'uomo altrimenti l'esperimento è riproducibile ma non fornisce informazioni vere.

Risultati di questo tipo, che non corrispondono a ciò che veramente avviene nell'uomo, vengono definiti non estrapolabili all'uomo.

Una metodologia scientifica per le valutazioni di impatto ambientale, per essere accettabile deve, dunque, possedere entrambe queste caratteristiche fondamentali: la riproducibilità e l'estrapolabilità dei suoi risultati all'uomo.

Gli attuali test con animali non soddisfano nessuna di queste due condizioni.

Alcuni esempi possono servire per introdurre quella che sarà la vera e propria analisi della validità scientifica dei test su animali -analisi che verrà effettuata nei paragrafi successivi.

In un rapporto dal titolo "Acqua potabile e salute" ⁽²⁾ si legge:

Esistono diverse variabili tra animali e uomini nell'analisi dei rischi, fra queste le principali sono le velocità di assorbimento delle sostanze chimiche nel corpo, le differenze metaboliche fra le specie animali, le velocità di escrezione, le differenze ambientali e genetiche.

Tra uomo e animali esistono differenze microscopiche (ad esempio nei processi metabolici) e anche differenze macroscopiche.

Le differenze macroscopiche riguardano gli ambiti più diversi; alcune delle principali sono: a differenza dell'uomo, i roditori non sono in grado di vomitare; l'uomo può assorbire agenti nocivi dal naso e dalla bocca mentre i roditori respirano solo dal naso ⁽¹⁾; ratti, topi e criceti sintetizzano la Vitamina C all'interno del loro corpo ottenendo così naturalmente un potente agente anticancerogeno mentre l'uomo non è in grado di farlo ⁽³⁾; i ratti hanno una elevata capacità enzimatica di non accumulare massa grassa (che in loro si accumula nel fegato) a differenza dell'uomo nel quale si accumula nelle arterie, diventando una potenziale causa di patologie ⁽³⁾; i ratti vivono solo 2-3 anni e sono, pertanto, meno sensibili ai processi di accumulo lento di tossine, che nell'uomo possono protrarsi per parecchi decenni; i ratti femmina hanno una salute migliore se possono continuamente restare gravide ⁽¹⁾; l'assorbimento del ferro nelle diverse specie ⁽⁴⁾.

La pericolosità delle sostanze chimiche per gli occhi viene testata attraverso il Draize test, immettendole negli occhi di animali di varie specie, soprattutto conigli; la specie è stata selezionata perché le dimensioni dei suoi occhi rendono tecnicamente più semplice l'effettuazione del test. Tuttavia gli occhi del coniglio sono piuttosto diversi da quelli umani. Alcune delle principali differenze strutturali e fisiologiche sono: la cornea costituisce il 25% dell'occhio del coniglio mentre solo il 7% dell'occhio umano ⁽¹⁾; i conigli hanno pochi battiti di ciglia ogni ora mentre gli uomini una dozzina al minuto; i conigli hanno una scarsa capacità di lacrimazione che impedisce loro di eliminare o diluire l'irritante ^(6, 7); inoltre la resistenza al dolore dei conigli è decisamente più elevata rispetto a quella umana e questo rende impossibile stabilire un

potenziale rischio per l'uomo (1, 3, 7).

Per quanto riguarda i test di carcinogenicità, il benzolo e l'arsenico, cancerogeni per l'uomo, non lo sono per i roditori che vengono normalmente utilizzati per questo tipo di test (3).

Allo stesso modo, la naftilamina, cancerogena per la vescica urinaria umana, non provoca nessun tipo di cancro nel topo (3).

La possibilità di estrapolare all'uomo i risultati ottenuti sugli animali è dunque altamente problematica, e anche per quanto riguarda la riproducibilità, sia il test LD50 (che si propone di testare la pericolosità di una sostanza verificando quale dosaggio porta alla morte del 50% degli animali a cui viene somministrata) che il Draize test sono stati spesso criticati ufficialmente anche decine di anni fa perché, a causa delle differenze dei risultati ottenuti in laboratori diversi (8):

Il test non dovrebbe essere raccomandato come procedura standard per la valutazione della tossicità.

Nel 1995 alcuni scienziati annunciarono che la Fenoftaleina era un potente cancerogeno per i roditori, ma la sostanza rimase sul mercato perché gli organismi ufficiali di controllo ricevettero risultati contraddittori da diversi laboratori e affermarono la *“difficoltà di valutare i rischi per l'uomo dai risultati ottenuti su animali”* (9).

Nel 1974 effetti cancerogeni ottenuti sui ratti hanno portato a considerare la fibra di vetro una sostanza potenzialmente cancerogena (10, 11), mentre anni di studi sui ratti di altri ricercatori hanno portato a considerare la fibra di vetro non cancerogena (12, 13).

Quasi vent'anni dopo, nel 1991, la fibra di vetro venne ufficialmente riconosciuta come una sostanza potenzialmente cancerogena dopo l'osservazione dello sviluppo di tumori ai polmoni negli operai che lavoravano nella sua produzione (1), nonostante esperimenti su ratti, porcellini d'India, criceti, topi, conigli, maiali, scimmie effettuati a partire dagli anni '50 non avessero mai evidenziato la formazione di tumori ai polmoni (1, 14).

Problemi simili di riproducibilità si sono verificati in numerosi altri casi

(1, 3, 7, 15); un caso tipico è quello del perossido di benzoile che era risultato non cancerogeno in alcuni studi su roditori ma cancerogeno in altri studi, sempre condotti su roditori. Vari tossicologi conclusero che ⁽¹⁶⁾: *“non esistono evidenze scientifiche per considerare i risultati (degli studi sui roditori) applicabili in maniera significativa alla valutazione del rischio per l’uomo”*.

Ovviamente le differenze fra le specie non influenzano soltanto i risultati degli esperimenti di tossicità acuta o cronica. Ad esempio, la capacità di una sostanza chimica di modificare il comportamento o di danneggiare il cervello e il sistema nervoso non può essere messa in evidenza con studi di neurotossicità che fanno uso di animali. Segni di neurotossicità possono essere facilmente evidenziati nell’uomo valutandone lo stato mentale e le funzioni sensorie. Ma è praticamente impossibile valutarne l’equivalente negli animali dato che i ratti, per esempio, non possono comunicarci eventuali mal di testa, difficoltà di focalizzazione, stanchezza, depressione, stress e anche gli stati di nausea vengono mascherati dalla loro incapacità di vomitare.

Questi esempi rappresentano solo un’introduzione alla critica che verrà portata ai test sugli animali attualmente utilizzati e obbligatori per legge.

Forse il modo migliore per affrontare in maniera sistematica l’argomento è quello di scegliere un caso singolo e trattarlo in dettaglio: i problemi di riproducibilità e utilità che abbiamo evidenziato indicano che l’analisi che condurremo e le critiche che ne conseguiranno posseggono una validità generale.

Il caso Diossina

Il 10 luglio del 1976, la pressione nell’impianto per la produzione del triclorofenolo della ditta ICMESA, situata a Meda, vicino a Seveso, in provincia di Milano, raggiunse valori critici ⁽¹⁷⁾.

Uno dei dischi di una valvola di sicurezza si ruppe e una serie di sostan-

ze chimiche iniziò a diffondersi nell'ambiente, per parecchie ore, trascinata da un vento di 5 metri al secondo. Seveso, Meda, Desio, Cesano Maderno e altri comuni, furono investiti da questa nube di composti.

Un vento meno forte avrebbe disperso in misura minore questa nube aumentandone di conseguenza la concentrazione e la pericolosità.

La molecola più nota di questo incidente è sicuramente la diossina (2,3,7,8-TetraCloroDibenzoDiossina); uno dei più studiati contaminanti ambientali e pertanto una delle sostanze maggiormente sperimentate su animali.

Per questa molecola, sicuramente, non è possibile sostenere che non sia stata abbastanza testata su animali e l'insieme dei risultati ottenuti dovrebbe permettere una buona conoscenza delle sue caratteristiche tossicologiche.

Esistono vari articoli che cercano di raccogliere e di sintetizzare l'insieme dei risultati ottenuti su animali ⁽¹⁷⁻³²⁾.

In uno di questi ⁽¹⁸⁾, preparato dal Dipartimento di Fisiologia e di Farmacologia Veterinaria, Università A&M, Texas, si legge: *“bisogna inoltre notare che gli effetti tossici dipendono dalla specie, dal ceppo, dall'età e dal sesso degli animali utilizzati”*.

Per valutare se la diossina causa nell'uomo anche cloracne e lesioni alla pelle sono riportate, in questo articolo, le specie animali in cui sono state riscontrate patologie simili: alcuni ceppi di topo e conigli.

Non è stato riscontrato niente del genere in altri ceppi di topo, nei ratti, nei porcellini d'India e nei criceti.

Sono state analizzate le dosi letali di varie specie animali: porcellino d'India (0.6-2 mg/kg), ratto (22-45 mg/kg), pollo (25-50 mg/kg), scimmia (70 mg/kg), coniglio (115 mg/kg), cane (100-200 mg/kg), topo (114-284 mg/kg), rana toro (>1000 mg/kg) e criceto (1157-5000 mg/kg). Tre specie molto simili (ratto, topo e criceto) hanno dosi letali diversissime: quella del topo è più di cinque volte quella del ratto, quella del criceto addirittura più di cinquanta. Non si conosce la dose letale per l'uomo.

L'organismo umano si comporterà come quello del porcellino d'India, per il quale la sostanza è estremamente tossica, come quello del criceto, per il quale la stessa sostanza è 5000 volte meno tossica, o in maniera ancora diversa?

In un altro articolo ⁽¹⁹⁾, molto più recente e preparato da un gruppo di ricerca italo-franco-tedesco, si cerca di valutare gli effetti di questa sostanza sull'uomo e di correlarli con i risultati ottenuti su animali.

I risultati, in sintesi sono.

1. Ci sono pronunciate differenze fra varie specie animali di roditori e l'uomo.
2. Le capacità carcinogeniche riscontrate negli animali non presentano relazioni valide con quella nell'uomo. I dati ottenuti su animali non aiutano nel predire la carcinogenicità per l'uomo. A seconda dell'esperimento la sostanza risulta "cancerogena", "non cancerogena" o addirittura "anticancerogena".
3. Gli effetti tipici sul sistema immunitario trovati negli esperimenti su animali non possono essere riprodotti sull'uomo.
4. I dati ottenuti su animali non sono stati di aiuto nel predire ed estrapolare gli effetti sull'uomo.

Da un punto di vista logico, ancor prima che scientifico, l'insieme dei risultati raccolti porta a concludere che l'utilizzo di animali per testare sostanze chimiche non è in grado di fornire informazioni utili per la tutela della salute umana.

Nel caso specifico della diossina i risultati ottenuti sono contraddittori, spesso non riproducibili e, comunque, non estrapolabili all'uomo.

In netto contrasto con quello che dovrebbe verificarsi con una metodologia scientifica, aumentando il numero di esperimenti aumenta la confusione, più specie animali si scelgono e più i risultati diventano contraddittori.

A decenni dal disastro di Seveso, miliardi di lire e milioni di animali sono solo serviti a creare confusione.

Ma se questo vale per questa sostanza, così nota e studiata, a maggior

ragione, varrà per tutte le altre sostanze chimiche che vengono immesse nel mercato ogni anno e che sono sicuramente meno studiate.

Esistono altri esempi molto famosi: il Parathion, un organofosfato usatissimo, responsabile di aver avvelenato più di 650 agricoltori e di averne uccisi 100 nella sola California ^(1, 33), accusato di aver causato l'80% degli avvelenamenti da pesticidi nell'America centrale ^(34, 35), continua causa di avvelenamenti anche per lavoratori muniti delle più diverse precauzioni ⁽³⁴⁾, è rimasto commerciabile e vendibile anche dopo essersi meritato il soprannome di "killer universale" ⁽³⁵⁾.

Questa sostanza è stata ampiamente testata su animali ed è stata commercializzata malgrado avesse causato tumori, capacità mutagene e neurotossicità in alcune specie animali su cui era stata testata ⁽³⁶⁾.

Questa è purtroppo la triste realtà: le prove su animali sono considerate così inutili a livello mondiale da non venire tenute in considerazione neanche quando causano gravi patologie negli animali da laboratorio. Il fatto che in alcune specie queste patologie non insorgano viene considerato prova della sua sostanziale innocuità.

Addirittura già nel 1964 il dr. James D. Gallagher, direttore della ricerca medica dei laboratori Lederle, dichiarava ⁽³⁷⁾:

Gli studi su animali vengono effettuati per motivi legali e non per motivi scientifici. Il valore predittivo di questi studi per l'uomo è privo di significato - questo vuol dire che le nostre ricerche possono essere prive di significato.

Dopo trent'anni di permanenza sul mercato il Tricloroetilene era stato considerato un potenziale cancerogeno umano ⁽³⁸⁾ ma i tentativi di regolamentazione giuridica vennero bloccati o ritardati dai risultati ottenuti su diversi ceppi di ratti, topi e criceti che avevano fornito risultati confusi e contraddittori ^(1, 39, 40). Ancor oggi, nonostante la morte di moltissime persone, l'uso della sostanza è legale, ed è permesso, immetterne grandi quantità nell'ambiente.

Nel 1970, ricercatori giapponesi affermarono che il pesticida Lindane aveva causato tumori nei loro topi ⁽⁴¹⁾, alcuni ricercatori americani ripe-

terono l'esperimento confermando i risultati ottenuti in Giappone (42). L'esperimento venne ripetuto anche dall'Istituto Nazionale per il Cancro degli Stati Uniti ma, in questo caso, il Lindane risultò non cancerogeno (43).

Questi e altri risultati generarono confusione e il Lindane non venne mai classificato con precisione (44) fino al 1990, dove, mischiato per errore al pranzo di un ricevimento nuziale, uccise più di cento persone nell'India del Nord (45).

Questa sostanza non è ancora stata bandita da una serie di prodotti che possono venire facilmente a contatto con l'uomo.

Il DicloroDifenilTricloroetano, meglio conosciuto come DDT, è ormai riconosciuto come pericolosissimo per la salute umana e il suo uso è bandito in molti paesi (1, 35).

Il DDT sembrava produrre tumori in alcuni ceppi di topi se somministrato in dosi elevatissime ma sembrava non cancerogeno per altri ceppi di topi, ratti e criceti (1, 35).

Persino dopo il 1972, anno in cui venne ufficialmente riconosciuto come troppo pericoloso e pertanto inutilizzabile, alcuni scienziati continuarono a usare prove su animali cercando di dimostrare le tesi più diverse (1).

Le prove su animali hanno confuso una situazione già nota e chiara da anni; nel 1945 infatti, alcuni scienziati britannici, per fare chiarezza sugli effetti di questa sostanza, la somministrarono a se stessi e furono vittime di spasmi muscolari, debolezza e problemi al sistema nervoso (46).

È pertanto evidente che la sperimentazione animale, con i suoi risultati confusi, può essere usata per immettere o mantenere in commercio qualsiasi sostanza, anche le più pericolose; ed è lecito chiedersi se non sia proprio questa la sua principale utilità.

I test su animali creano una cortina fumogena che impedisce di mettere in atto regolamentazioni migliori e più sicure per la salvaguardia della salute umana e dell'ambiente. Sostenere il valore delle prove su animali rendendole obbligatorie per legge per poi commercializzare

anche sostanze drammaticamente tossiche per gli animali da laboratorio è vistosamente contraddittorio; e uno scienziato che prima rassicura l'opinione pubblica sull'innocuità di una sostanza sulla base di esperimenti su animali ma poi, magari, nel corso di un processo, si difende dicendo che se qualcuno muore la colpa è delle prove su animali che non sono affidabili, assume una posizione assolutamente insostenibile. Che siano proprio questi i motivi per cui la sperimentazione animale, nonostante la sua non riproducibilità e la sua inutilità, continua ad essere effettuata e difesa, può essere dimostrato considerando quattro diversi casi.

1° caso: sostanze delle quali non si conosce l'effetto sull'uomo.

Come riportato nell'introduzione, in una sperimentazione effettuata per valutare una trentina di composti chimici cancerogeni per l'uomo, quasi tutti i composti in esame avevano causato forme di cancro anche negli animali da laboratorio ⁽¹⁾.

Anche in un'altra pubblicazione ufficiale di un centro di ricerca statunitense si legge ⁽⁴⁷⁾: *“quasi tutti i composti cancerogeni per l'uomo risultano tali anche per una o più specie di roditori (...) [sebbene] per molti composti cancerogeni in una o più specie di roditori vi sono poche o nessuna prova che essi siano tali anche per l'uomo”*.

Dichiarazioni di questo tipo possono fare pensare che l'eventuale tossicità di una sostanza riscontrata in un animale possa essere considerata una valida indicazione di quello che potrebbe verificarsi nell'uomo. Lo scopo della sperimentazione su animali è esattamente questo; la già citata brochure dell'Istituto Nazionale Statunitense per la Salute diceva proprio ⁽⁴⁸⁾: *“Senza gli animali da laboratorio, i ricercatori... sarebbero stati costretti ad aspettare il verificarsi di incidenti chimici o di inaspettati effetti tossici negli individui per comprendere quali problemi si verificano dopo l'esposizione a determinate sostanze. Ma, in questo caso, sarebbe stato troppo tardi.”*

Proprio per evitare che fosse troppo tardi, sono stati effettuati alcuni

tentativi per cercare di valutare il grado di affidabilità dei test su animali.

Tuttavia, come abbiamo visto, i risultati sugli animali non sono estrapolati all'uomo. Ad esempio, il ricercatore David Salsburg nel 1983, affermò che gli animali possono predire il cancro negli esseri umani meno del 50% dei casi ⁽⁴⁹⁾.

Una ricerca, effettuata seguendo i processi per danni provocati da effetti collaterali di sostanze chimiche, ha stabilito una percentuale di correlazione fra gli effetti tossici nell'uomo e negli animali che varia dal 5 al 25% ^(50, 51, 52, 53).

Un'analisi della letteratura evidenzia risultati diversi fra loro ma, comunque, tutt'altro che confortanti:

- Una percentuale di correlazione del 25% è stata evidenziata anche in altri studi ⁽⁵⁴⁾.
- In test a lungo termine, solo 12 delle 26 sostanze chimiche prese in esame e conosciute come sicuramente cancerogene per l'uomo, sono risultati tali anche per i roditori, con una capacità predittiva del 46% ⁽⁵⁵⁾.
- Studiando 86 sostanze chimiche su topi e ratti, di cui 43 probabili cancerogeni per l'uomo, è stato evidenziato che solo il 40% dei cancerogeni era tale per entrambe le specie ⁽⁵⁶⁾.
- Solo il 54% delle sostanze potenzialmente cancerogene è risultato causare tumori nei ratti e nei topi di entrambi i sessi, mentre per oltre il 20% delle sostanze esaminate, i test hanno dato risultati inutilizzabili perché "inadeguati" o "ambigui" ⁽⁵⁷⁾.
- Di 392 sostanze chimiche testate su ratti e topi, 226 sono risultate cancerogene almeno in una specie e ben 96 tra queste (cioè il 42%) erano cancerogene per il ratto ma non per il topo o viceversa ⁽⁵⁸⁾.
- In un altro studio l'estrapolazione fra roditori e uomo è risultata valida nel 75% dei casi ⁽⁵⁴⁾.

Riassumendo si può dire che i risultati cambiano continuamente e la capacità predittiva varia dal 5 al 75%.

Per alcuni ricercatori i test su animali sono inutili, per altri sono validi. L'unico dato sicuro che emerge è che la sperimentazione su animali non è una metodologia riproducibile e, di conseguenza, manca della caratteristica fondamentale per poter essere considerata scientifica.

Se non fosse drammatico suonerebbe comico il fatto che, per validare (cioè per rendere ufficiali e utilizzabili) i metodi cosiddetti alternativi (quelli che non prevedono l'uso di animali), sia assolutamente indispensabile garantirne la riproducibilità; un metodo alternativo, per poter essere accettato, per prima cosa deve fornire gli stessi risultati in quattro laboratori diversi (59, 60, 61).

Se le stesse legittime richieste fossero applicate alla sperimentazione su animali, gli attuali test su animali non supererebbero neanche il primo passo della validazione.

Le moderne prove su animali sono state create circa un secolo fa e hanno continuato ad essere condotte senza aver mai subito una validazione ufficiale.

Kenneth Starr, direttore d'una commissione per la ricerca sul cancro in Australia ha affermato: *“È impossibile applicare alla specie umana le informazioni ottenute provocando il cancro nell'animale”*.

Mentre J.A. Oakes, professore di medicina e farmacologia dell'Università Vanderbilt, si è espresso così: *“Non sappiamo come estrapolare all'uomo i risultati ottenuti con gli animali”*.

Viene spesso detto che i test sui roditori possono predire il 90% dei cancro umani (1). Se fosse vero sarebbe un'ottima percentuale di predizione; vorrebbe dire, banalizzando, che è possibile identificare 9 sostanze pericolose su 10 prima di somministrarle all'uomo.

Questa percentuale non è fasulla, la falsità dell'affermazione è data dall'utilizzo del verbo predire.

È infatti solo a posteriori, dopo aver conosciuto l'effetto sull'uomo, che è possibile verificare, per ogni singolo caso, quale tra le svariate specie di roditore è risultata essere la più simile. Purtroppo un simile risultato è completamente inutile, in quanto, lungi dall'essere predittivo di

alcunché, arriva solo dopo il confronto con gli effetti sull'uomo, quindi quando è ormai... *troppo tardi*.

2° caso: sostanze delle quali già si conosce l'effetto sull'uomo.

La diossina causa cloracne e lesioni alla pelle in alcuni ceppi di topo e conigli. Non causa cloracne in altri ceppi di topo, nei ratti, nei porcellini d'India e nei criceti ⁽¹⁸⁾.

Guardando questi dati non è possibile sapere se causa anche nell'uomo questa patologia.

Purtroppo l'incidente di Seveso ha ampiamente dimostrato la capacità di questa sostanza di creare cloracne e il dato sull'uomo è ormai ben conosciuto.

Conoscendo il dato sull'uomo, è possibile dire che il coniglio reagisce in maniera simile ma, è possibile effettuare il confronto solo **dopo** aver conosciuto il dato sull'uomo. Sostenere che questo effetto della sostanza è stato scoperto con gli animali è una vera e propria truffa.

Inoltre solo dopo osservazione sull'uomo si è potuto dimostrare che i composti a base di fosfato organico (come Mipaphox, Trichlorphon, Dipterex) intossicano gravemente il sistema nervoso dell'uomo. I topi infatti sopportano dosi enormi di queste sostanze ^(62, 63). È per questo che molti scienziati hanno messo in questione la validità di test su animali e sono giunti, all'inevitabile conclusione ⁽⁶⁶⁾.

Senza conoscere i dati sull'uomo non è possibile stabilire il valore dei test su animali.

Nei casi in cui l'effetto sull'uomo di una sostanza è noto, i test sugli animali si limitano a cercare di riprodurre negli animali quello che già si conosce nell'uomo.

Ad esempio, nel 1968, per un incidente a uno scambiatore di calore, più di mille giapponesi vennero avvelenati da PoliCloroBifenili (PCB) e gli effetti tossici furono studiati e seguiti per anni ⁽¹⁾.

Nonostante si conoscessero benissimo gli effetti sull'uomo, vari centri di ricerca, fra i quali l'Università di New York, cercarono di riprodurre,

spesso senza riuscirci, i medesimi effetti su animali da laboratorio (67). Riprodurre, non scoprire.

3° caso: esempi di errori causati dalla sperimentazione su animali.

Probabilmente anche a causa del fatto che non risulta cancerogena nei roditori (70), la 2-naftilammina è un composto chimico utilizzato per anni in molti coloranti (71). Venne rimossa dal mercato solo dopo aver causato centinaia di tumori in operai impegnati nella sua produzione (72). Allo stesso modo, già nei primi mesi del 1928 era stata scoperta la relazione fra il benzene e la leucemia nell'uomo (73) ma la pericolosità di questa sostanza non venne riconosciuta fino agli anni '80 (1).

Nel 1932 infatti, iniziarono ben 14 sperimentazioni con animali ma nessuna di queste evidenziò effetti cancerogeni del benzene (74).

Questi sono solo due dei molti esempi di come l'utilizzo di animali sia in grado di fuorviare la ricerca medica e la valutazione della pericolosità delle sostanze chimiche.

Ad esempio, negli anni '30, alcuni ricercatori si accorsero che conigli che avevano respirato alluminio metallico non sviluppavano silicosi (patologia debilitante che colpisce i polmoni) dopo esposizione alla polvere di silice (1).

Fu così che, nel trentennio successivo, le persone che per lavoro venivano a contatto con la polvere di silice vennero fatte passare in camere speciali dove inalavano polvere di alluminio.

Studi epidemiologici successivi mostrarono che le stesse persone svilupparono, dopo qualche anno, il morbo di Alzheimer (1, 12).

L'erbicida Paraquat, molto utilizzato anche a causa della sua bassa tossicità nei roditori, si rivelò successivamente altamente tossico per gli umani (75), uccise centinaia di persone negli anni '70. (75)

4° caso: Danni (voluti?) provocati dalla sperimentazione su animali

Una ricerca, partita dall'Università di Manitoba, a Winnipeg (76) ha messo in evidenza che molti antistaminici e alcuni antidepressivi (fluo-

xetina, amitriptilina, ecc...) provocano il cancro ai topi.

Le aziende produttrici hanno replicato che i loro laboratori possono dimostrare l'innocuità delle sostanze incriminate.

Quindi, in alcuni laboratori, gli studi su animali hanno dimostrato la **pericolosità** di molte sostanze; in altri laboratori, gli studi su animali hanno dimostrato l'**innocuità** delle stesse sostanze. Ciascuno può scegliere il risultato che preferisce, in base a ciò che più gli fa comodo.

Ad esempio, nel 1992, dopo essere stata denunciata, l'Agenzia di Protezione dell'Ambiente Statunitense (EPA) usò i test su animali per difendersi e garantire la sicurezza di pesticidi in prodotti alimentari ⁽¹⁾. L'anno successivo, cambiata evidentemente la linea politica, L'EPA produsse una lista di pesticidi, tra i quali quelli per cui era stata denunciata, che avrebbero dovuto essere ritirati dal mercato in quanto cancerogeni per gli animali da laboratorio ^(77, 78).

L'unica spiegazione a questa palese contraddizione è la possibilità dell'EPA di disporre di una molteplicità di dati su animali, contraddittori fra di loro, che permettono di scegliere, in funzione della situazione, i risultati più utili.

Questo esempio, come molti altri, testimonia il vero e reale motivo per cui si continuano a utilizzare gli esperimenti su animali: la possibilità di dimostrare qualsiasi tesi.

Se si vuol dimostrare che una sostanza è innocua, è possibile farlo usando gli animali. Se si vuol dimostrare che la stessa sostanza è tossica, è possibile farlo usando altri animali o altre condizioni di esperimento. Tutto questo non ha niente a che fare con la scienza ma è solo un discorso politico ed economico.

Anche quando i dati su animali non sono contraddittori ma sembrano dare un'indicazione precisa, il fatto che non sia possibile estrapolare all'uomo tali dati offre, alle industrie, un'utilissima scappatoia per proteggere i loro prodotti.

Alcune sostanze sono rimaste sul mercato anche quando erano risultate essere cangerogene o tossiche per animali perché, come riportato

dagli stessi produttori ⁽³⁷⁾:

“Questi test, obbligatori per ottenere le autorizzazioni alla vendita del prodotto, non permettono di stabilire il minimo parallelo con l’uomo ⁽⁷⁹⁾”

oppure

“L’incapacità dei test che fanno uso di animali nel predire effetti collaterali nell’uomo è conosciuta da molto tempo ⁽⁸⁰⁾.”

Sono quindi gli stessi produttori di sostanze chimiche che non reputano affidabile la sperimentazione su animali obbligatoria per legge.

Nei primi anni ‘40, ricerche cliniche avevano mostrato una relazione tra l’amianto e il cancro ma, siccome gli studi su animali avevano ripetutamente fallito nel dimostrarlo, non sono state prese adeguate misure di precauzione se non con decenni di ritardo ⁽⁸¹⁾.

La possibilità di dimostrare qualsiasi ipotesi, possibilità che viene offerta unicamente da un metodo non scientifico e non riproducibile, permette sia di commercializzare qualsiasi sostanza che di non esserne poi responsabili in caso di danni in quanto la sua produzione e diffusione nell’ambiente sono avvenute a norma di legge.

Il Premio Nobel per la medicina, E.B. Chain, affermò ⁽³⁾: *“Nel processo per il Contergan numerosi medici ed eminenti fisiologi affermarono, sotto giuramento, l’assoluta inutilità della sperimentazione negli animali.”*

Per giustificare la continuazione delle prove su animali si sentono spesso frasi del tipo: “Queste prove sono necessarie per la tutela dell’uomo, gli animali costano, l’industria non spenderebbe questi soldi se non fosse necessario”.

Chi afferma questo mente sapendo di mentire.

Per esempio, già negli anni ‘50, studi epidemiologici umani avevano mostrato forti correlazioni tra sigarette e cancro ai polmoni ^(82, 83).

Per 50 anni le industrie produttrici di sigarette hanno cercato di dimostrare l’innocuità del fumo usando animali.

Il fallimento di così tanti ricercatori nel causare cancro sperimentali in

50 anni di tentativi, mette seriamente in dubbio la validità della teoria che relaziona le sigarette con il cancro al polmone ⁽⁸⁴⁾.

Con 50 anni di ritardo ora sui pacchetti di sigarette si trova scritto NUOCE GRAVEMENTE ALLA SALUTE.

In 50 anni *non è stato possibile, o non si è voluto*, riprodurre sugli animali qualcosa che era già stato ampiamente dimostrato sull'uomo ⁽⁶⁹⁾.

- *Se non è stato possibile* vuol dire che utilizzare animali non è utile per tutelare la salute umana.
- *Se non si è voluto* vuol dire che, utilizzando animali, è possibile dimostrare tutto ciò che si vuole.

La possibilità di dimostrare qualsiasi ipotesi

Nel 1966, il prof. Gerhard Zbinden, consulente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva già posto in dubbio le prove di tossicità effettuate su animali ⁽⁸⁵⁾:

La maggior parte delle reazioni avverse che si presentano nell'uomo non possono essere dimostrate, anticipate o evitate tramite le tradizionali sperimentazioni di tossicità acuta e cronica su animali.

Il numero di scienziati che criticano le sperimentazioni su animali diventa sempre maggiore e nel 1987 il dr. Ralph Heywood, direttore scientifico del Centro di ricerca Huntingdon, arriva a scrivere ⁽⁸⁶⁾: “...la correlazione fra i dati di tossicità ottenuti sull'uomo e sugli animali è, nella migliore delle ipotesi, compresa tra il 5 e il 25%”.

Nonostante questo la sperimentazione su animali rimane la metodologia più utilizzata e l'unica obbligatoria per legge per proteggere l'uomo e l'ambiente dalle sostanze chimiche pericolose.

Il motivo, come già detto, va ricercato nella possibilità, utilizzando le prove su animali, di dimostrare qualsiasi ipotesi.

La diossina è tossica per il porcellino d'india e per il ratto ma innocua per il criceto ⁽¹⁸⁾. Se l'obiettivo è quello di creare preoccupazione, magari per ottenere sovvenzioni, basta pubblicizzare i risultati ottenuti

coi ratti; se, al contrario, l'obiettivo è quello di minimizzare il problema, magari per evitare di pagare eventuali danni, basta pubblicizzare i risultati ottenuti coi criceti.

Ma non è solo la scelta della specie animale che permette di ottenere il risultato voluto: la sperimentazione su animali è una pratica talmente poco controllabile che, anche utilizzando esclusivamente i ratti, gli animali più usati in assoluto, è possibile modificando leggermente le condizioni sperimentali e ottenere risultati completamente variabili.

Nel 1981, lo stesso prof. Zbinden, pubblicò un articolo ⁽⁸⁷⁾, diventato subito famosissimo, in cui criticava pesantemente questa metodologia, dimostrando che i risultati che si ottengono dagli animali dipendono, oltre che dalla specie animale utilizzata, anche dalle condizioni in cui viene effettuato l'esperimento: dal ceppo, dal sesso, dall'età, dalle condizioni di stabulazione, dall'alimentazione, ecc.

Ad esempio, la digitossina dovrebbe venir classificata come *molto tossica* se testata con ratti giovani (LD50 = 0.1 mg/kg) ma cambierebbe classificazione se testata su ratti adulti (LD50 per le femmine = 76 e per maschi = 56 mg/kg).

Al contrario, l'amidephrine mesilato dovrebbe essere classificato come *innocuo* se testato su ratti giovani (LD50 = 3000 mg/Kg), ma come *tossico* su ratti adulti (LD50 = 36 mg/kg).

L'isoproterenolo in ratti di 200 grammi risulta *nocivo* (LD50 = 800 mg/kg), in ratti di 600 grammi risulta invece *200 volte più tossico* (LD50 = 0.3 mg/kg).

Altri esempi: il trifluoroperidolo risulta tossico (LD50 = 140 mg/kg) per le femmine ma *non tossico* per i maschi (LD50 = 360 mg/kg); la tiourea risulta *molto tossica* per ratti del ceppo di Hopkin (LD50 = 4 mg/kg), ma al limite dell'innocuità per il ceppo wild Norway (LD50 = 1830 mg/kg).

I roditori sono animali naturalmente notturni e tendono a cibarsi durante la notte; basterebbe questo fatto per invalidare la sperimentazione su animali.

Gli animali nei laboratori infatti, per ovvi motivi, vengono costretti a cibarsi di giorno e a vivere in gabbie dove non hanno modo di nascondersi dalla luce; tutto questo li costringe ad adattarsi a situazioni innaturali capaci, già da sole, di alterare profondamente il loro metabolismo.

David Morton, il veterinario a capo del dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Birmingham, UK, disse ⁽¹⁾: *“rumore, immobilità di muoversi, affollamento, raggruppamento, separazione dalle madri... modificano la sensibilità e la suscettibilità ai tumori così come la resistenza virale...”*

Anche la legge italiana che descrive le modalità di trattamento degli animali da esperimento ⁽⁸⁸⁾, analizza e descrive questi fattori. Ad esempio:

2.2.3. Negli istituti utenti, la temperatura dei locali di permanenza degli animali dovrebbe essere controllata con precisione, essendo la temperatura ambiente un fattore fisico che esercita un importante effetto sul metabolismo di tutti gli animali.

2.5 Rumore: Il rumore può costituire un importante fattore di disturbo per gli animali. I locali di permanenza e le sale da esperimento dovrebbero essere isolati contro qualsiasi fonte di intenso rumore nella gamma dei suoni udibili e dei suoni a più alta frequenza, per evitare disturbi del comportamento e della fisiologia degli animali. Rumori improvvisi possono determinare importanti modifiche delle funzioni organiche ma, essendo taluni rumori sovente inevitabili, può essere opportuno, in determinate circostanze, fornire nei locali di permanenza e nelle sale da esperimento un fondo sonoro continuo di intensità moderata, quale la musica dolce.

Le stessa legge, quindi, riconosce che piccole variazioni ambientali, come un forte rumore o un cambio di temperatura, possono causare significative variazioni del metabolismo e, di conseguenza, dei risultati degli esperimenti.

L'antivivisezionismo scientifico sostiene soltanto che, se minime differenze ambientali possono già da sole invalidare un'esperimento, a maggior ragione grosse differenze ambientali, patologiche, genetiche, biochimiche e metaboliche, come quelle che separano una specie da un'altra, rendono la sperimentazione su animali una pratica inutile, non scientifica, non adatta a tutelare la salute umana.

Se un ratto che vive in condizioni innaturali non può essere considerato un buon modello sperimentale per un ratto che vive in condizioni ambientali diverse, a maggior ragione, un ratto che vive in condizioni innaturali, non può essere considerato un buon modello sperimentale per un uomo, che si ammala di malattie diverse e che vive in un ambiente profondamente diverso.

Descrive il Prof. Croce ⁽³⁾: *“LD-50: nelle prove eseguite di sera morirono quasi tutti i ratti; in quelle eseguite di mattina sopravvissero tutti. Nelle prove eseguite di inverno la sopravvivenza risultò doppia rispetto alle prove eseguite d'estate. Prove con sostanze tossiche eseguite su topi stabulati in gabbie affollate portarono a morte quasi tutti gli animali; sopravvissero, invece, tutti i topi stabulati in condizioni normali. Gli autori della precedente ricerca, in base ai risultati ottenuti concludono che: se differenze ambientali così lievi determinano effetti così discordante e imprevedibili, ciò significa che la sperimentazione sugli animali non dà nessuna affidabilità nel giudicare gli effetti di una sostanza chimica. A maggior ragione, sarebbe assurdo estrapolare alla medicina umana risultati che sono intrinsecamente falsi”*.

Fino ad arrivare all'esempio che, da solo, potrebbe dimostrare l'assoluta inutilità di utilizzare animali per tutelare la salute umana ^(3, 89):

“Un esempio è il rompicapo che, qualche anno fa, disorientò i ricercatori a proposito dei topi C3H-A e dei topi C3H-AfB. Questi due ceppi, nei laboratori USA andavano incontro al cancro spontaneo al fegato e alla mammella quasi nel 100% dei casi; nei laboratori australiani, quasi mai. Finalmente si credette d'aver trovato la soluzione: i laboratori americani usavano, sul fondo della gabbia, trucioli di legno di

cedro; i laboratori australiani, trucioli di pino negro.

Perfino nel libro di riferimento per la “scienza” degli animali da laboratorio si legge ⁽⁹⁰⁾:

“È impossibile dare regole di validità generale per l’extrapolazione da una specie ad un’altra. Questo spesso può essere verificato soltanto dopo le prime prove nella specie obiettivo (gli uomini, nel nostro caso, NdT) ...l’extrapolazione dai modelli animali rimane sempre un giudizio a posteriori.

Per chiudere l’argomento è possibile evidenziare un’ultima, fondamentale, contraddizione: mentre i tossicologi continuano a sostenere che uomini e roditori sono simili ed è quindi possibile usare animali, soprattutto ratti, per testare le sostanze chimiche che verranno a contatto con l’uomo, i produttori di rodenticidi assicurano che i roditori sono così diversi dall’uomo da offrire la possibilità di preparare veleni altamente specifici ⁽¹⁾.

Dalla pubblicità della ditta EMME-A:

La Emme-A esegue trattamenti specifici attraverso l’utilizzo di prodotti selettivi a decisa azione insetticida e topicida, a bassa tossicità per l’uomo.

Dalla pubblicità del Ratticida-topicica DT3 Difhetialone:

Mortale per tutti i roditori infestanti - Tollerato dagli animali d’affezione.

Sicuramente le affermazioni dei produttori di veleni per i topi sono sostenute da esperimenti e condotti su animali a norma di legge: l’ennesima dimostrazione che tramite la sperimentazione sugli animali è possibile ottenere qualsiasi risultato si desideri.

Note

(1) Fano A., 1997, Lethal Laws, Ed. Zed Books Ltd.

(2) Safe Drinking Water Committee, 1977, Drinking Water and Health, U.S. National Academy of Sciences.

- (3) Croce P., 2000, Vivisezione o scienza, Calderini Edagricole.
- (4) Reddy M.B., Cook J.D., 1991, Assessment of Dietary Determinants of Nonheme-Iron Absorption in Humans and Rats, American Journal of Clinical Nutrition, 54, 723-8.
- (5) Kemp R.B., 1983, Cytobios, 36, 153-159.
- (6) Swanston D.W., 1985, Assesment of the Validity of Animal Techniques in Eye Irritation Testing, Food Chem. Toxicol., 23, 169-173.
- (7) Sharpe R., 1992, L'inganno crudele, Ed. Borla.
- (8) Weil C.S., Scala R.A., 1971, Toxicology and Applied Pharmacology, 19, 276-360.
- (9) AAVV, 1996, Fear of Phenolphthaleina? Env. Health Persp., 104 n. 3, 250.
- (10) Pott F. et al., 1974, Tumorigenic Effect of Fibrous Dusts in Experimental Animals, Env. Health Persp., 9, 313-315.
- (11) Wagner J., 1974, Studies of the Carcinogenic Effect of Fiber Glass of Different Diameters Following Intrapleural Inoculation in Experimental Animals, Occupational Exposure to Fibrous Glass, HEW Pub. No. (NIOSH) 76-151.
- (12) Sharpe R., 1995, Occupational Hazards, The AV Magazine, 9.
- (13) AAVV, 1994, Fiberglass is Possible Carcinogen?, The New York Times, 3 luglio 1994.
- (14) Sharpe R., 1994, Science on trial. The human cost of animal experiments, Awareness Books.
- (15) Schar-Manzoli M., 1998, La Mafia Sanitaria, Ed. ATRA.
- (16) Kraus A.L. et al., 1996, Benzoyl Peroxide: An Integrated Human safety Assesment for Carcinogenicity. Regul. Toxicol. Pharmacol., 21, 87-107.
- (17) Ramondetta M., Repossi A., 1998, Seveso 20 years after, Ed. Melograno.
- (18) Safe D., 1990, Critical Reviews in Toxicology, vol. 21.
- (19) Neubert D., Neubert R., Brambilla P., Mocarelli P., 1999, Effects

- of Dioxin in Humans and Correlation with Animal Data, Organohalogen compounds, 42, 1999, 205-212.
- (20) Neubert D., 1997/8, Teratogenicity Carcinog. Mutagen, 17, 157-215.
- (21) Mocarelli P., Brambilla P., Gerthoux P.M., Patterson D.G., Needham L.L., 1994, Lancet, 348, 409.
- (22) Needham L.L. et al., 1997/8, Teratogenicity Carcinog. Mutagen, 17, 225-240.
- (23) Steenland K., Piacitelli L., Deddens J., Fingerhut M., Chang L., 1999, J. Nat. Cancer Inst., 91, 779-786.
- (24) Vos J.G., VanLoveren H., Schuurmann H.J., 1991, Bambury Report, 35, 79-88.
- (25) Holsapple M.P., Snyder N.K., Wood S.C., Morris D.L., 1991, Toxicology, 69, 219-255.
- (26) Neubert R., Golor G., Helge H., Neubert D., 1992, Exp. Clin. Immunogenetics, 11, 219-255.
- (27) Neubert R., Golor G., Stahlamm R., Helde H, Neubert D., 1992, Arch. Toxicol., 66, 250-259.
- (28) Neubert R. et al., 1993, Life Sciences, 53, 1995-2006.
- (29) Neubert R., Helge H., Neubert D., 1995, Life Sciences, 56, 437-444.
- (30) Pitot H., Goldworth Y.T.L., Moran S., Kennan W., Glauber H.P., Maronpot R.R., Campbell H.A., 1987, 8, 1491-1499.
- (31) Mocarelli P., Marocchi A., Brambilla P., Gerthoux P.M., Young D.S., Mantel N., 1986, JAMA, 256, 2687-2695.
- (32) Geyer H.J., Scheunert I., Rapp K., Kettrup A., Korte F., Greim H., Rozman K., 1990, Toxicology, 65, 97-107.
- (33) Parathion Fact Sheet, Federal CAS No 56-38-2.
- (34) Quinby et al., 1958, Parathion Residues as a Cause of Poisoning in Crop Workers, Journal of the American Medical Association, 166, 740-6.
- (35) Carson R., 1994, Silent Spring, Houghton-Mifflin.

- (36) Tanimura T. et al., 1967, Arch. Environ. Health, 15, 609-13.
- (37) Gallagher J.D., 1964, Journal of American Medical Association, 14/03/1964.
- (38) AAVV, 1976, Carcinogenic Bioassay of Trichloroethylene, CAS No 79-01-6, NCI-CG-TR-2.
- (39) Schaumburg F.D., 1990, Banning Trichloroethylene: Responsible Reaction or Overkill?, Environ. Sci. Technol., 24, 17-22.
- (40) AAVV, 1989, Trichloroethylene White Paper, Halogenated Solvents Industry Alliance.
- (41) Nagasaki et al., 1970, Fd. Cosmet. Toxicol. 8, 133-8.
- (42) Thorpe E., Walker A., 1973, Comparative Long-Term Oral Toxicity Studies in Mice With Dieldrin, Fd. Cosmet. Toxicol., 11, 433-442.
- (43) US Congress, Office of Technology Assessment, 1987, Identifying and Regulating Carcinogens, US Government Printing Office.
- (44) Dunayer E., 1992, Testing Chemicals: Animal Testing Impedes Regulatory Action, Physicians Committee for Responsible Medicine.
- (45) Fatal Lindane Contamination in India, Indian Express, maggio 1990.
- (46) Case R.A.M., 1945, Toxic effects of DDT and DDE in People, AMA Archives of Industrial Health, 18, 398-406.
- (47) AAVV, 1993, Molecular and Cellular Approaches to Extrapolation for Risk Assessment, CAAT Technical Report No.7.
- (48) Anon, 1990, With Respect to Life: Protecting Human Health and the Environment through Laboratory Animal Research, Brochure (Bethesda: National Institutes of Health).
- (49) Salsburg D., 1983, The Lifetime Feeding Study in Mice and Rats, an Examination of its Validity as a Bioassay for Human Carcinogens, Fund. & Appl. Tox., 3, 63-7.
- (50) Heywood R., 1989, Clinical Toxicity. Could it Have Been Predicted?, Postmarket Experience. Animal Toxicity Studies:

Their Relevance for Man, Lumley & Walker eds.

- (51) Litchfield J.T., 1962, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 3, 665-72.
- (52) McMahon F.I., 1965, *Medical World News*, 6, 168.
- (53) Li Rosi O., Montemagno M., 1998, *Mondofarmaco*, FCE Edizioni.
- (54) Fletcher A.P., 1978, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 71, 693-8.
- (55) Salsburg D., 1983, *Fundamental and Applied Toxicology*, 3, 63-67.
- (56) Freedman D.A., Zeisel H., 1988, *Statistical Science*, 3, 3-28.
- (57) Di Carlo F., 1984, *Drug Metabolism Review*, 15, 409-413.
- (58) Ames B.N. et al., 1987, *Science*, 236, 275.
- (59) AAVV, 1991, *Animals and Alternatives in Toxicology*, ATLA, 19, 124.
- (60) Walum E. et al., 1994, *Principles for the Validation of inVtiro Toxicology Test Methods*. *Toxic., in Vitro*, 8, 807-12.
- (61) Balls M., Clothier R., 1987, *Validation of Alternative Toxicity Test System: Lessons Learned and to be Learned*, *Molecular Toxicology*, 1, 547-59.
- (62) Barnard N.D., Kaufman S.R., *Scientific American*, febbraio 1997.
- (63) Barnard N.D., Kaufman S.R., *Le Scienze*, aprile 1997.
- (64) Hertzfeld H.R., Myers T.D., 1986, *Alternatives to Animal Use in Research Testing and Education*, US Office of Technology Assesment Report.
- (65) Rodricks J.V., 1992, *Calculated Risks*, UK Cambridge University Press.
- (66) Efron E., 1984, *The Apocalyptic: Cancer and the Big Lie*, Simon & Schuster.
- (67) Kurzel R.B., 1981, *The Effect of Environmental Pollutants on Human Reproduction*, *Environ. Sci. Technol.*, 15, 638.
- (68) Fedi B., 1993, *L'evoluzione Distruttiva*, Ed. ATRA.
- (69) Cagno S., 1997, *Gli animali e la ricerca*, Franco Muzzio Editore.

- (70) Hueper W., 1976, Metabolic Precursors of a Known Human Carcinogen, Beta-Naphthylamine, Current Intelligence Bulletin, 16.
- (71) AAVV, 1974, International Agency for Research on Cancer, 4.
- (72) AAVV, 1989, Industrial Exposures and Control Technologies for OSHA Regulated Hazardous Substances, US Department of Labor, vol. 1 di 2, Substances A-1.
- (73) DeLore P., Borgomono C., 1928, Acute Leukemia Following Benzene Poisoning, Journal de Médecin de Lyon, 9, 227-236.
- (74) De Marini D.M. et al., 1989, in Benchmarks: Alternative Methods in Toxicology, Muron A. Mehlman ed.
- (75) Buyukmihci N.C., 1995, Safety testing of Products for Human Use, in [http://www.vironlink...ars/avar/testing](http://www.environlink...ars/avar/testing).
- (76) Anon, 1995, Teknos, marzo 1995.
- (77) Cooper J., 1992, Update in Pesticide Laws and Regulations Affecting the Food Industry, Food Technology, 95.
- (78) Brudnoy S., 1993, Pushing for a Paradigm Shift in Risk Assessment, The Scientist, 14.
- (79) AAVV, 1989, Le Provençal, 18/12/89.
- (80) AAVV, 1982, Nature, 1/4/92.
- (81) Enterline P.E., 1988, Asbestos and Cancer, in Epidemiology & Health Risk Assessment, Oxford Univ. Pr.
- (82) Brecher R., 1963, The Consumers Union Report on Smoking and the Public Interest, Mount Vernon, Consumers Union.
- (83) Doll R., Hill A.B., 1954, The Mortality of Doctors in relation to their Smoking habits: a preliminary report. British Medical Journal, 1, 1451-1455.
- (84) Northrup E., 1957, Men, mice and Smoking, in Science Looks at Smoking. Coward-McCann.
- (85) Zbinden G., 1966, Applied Therapeutics, vol. 8.
- (86) Heywood R., 1989, Animal Toxicity Studies: their Relevance to man, ed. Lumley and Walker, Quay.

- (87) Zbinden G., Flury-Roversi M., 1981, Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Archives of Toxicology*, 47, 77-99.
- (88) Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116 (in Suppl. ordinario alla Gazz. Uff. n. 40, del 18 febbraio), Attuazione della direttiva (CEE) n. 609/86 in materia di protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.
- (89) Sabine J.R. et al., 1991, Spontaneous Tumors in CH-Avy and CH-Avy B Mice. *J. Nat. Cancer Institute*, 58, 462.
- (90) Svendsen P., 1994, *Handbook of Laboratory Animal Science: Animal Models*, Jann Hau (Editor) CRC Press.