

*Linee guida sulla terapia
genica e cellulare*

A quanto sopra va aggiunto il diretto coinvolgimento del personale dell'Istituto ai lavori della Farmacopea europea e della "Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea nazionale" che, oltre ad un impegno non indifferente, ha richiesto un cambiamento del modo di intervento stesso in questa attività. Si è reso infatti necessario un coordinamento dell'attività che i singoli esperti esplicano nell'ambito dei gruppi di lavoro presso la Farmacopea europea e nazionale.

Il rapido progresso della biologia molecolare e della biotecnologia al quale assistiamo da qualche anno ha permesso di disegnare scenari di intervento nuovi e molto importanti. Uno di questi è la terapia genica, cioè la possibilità di interventi medici a scopo terapeutico a livello del patrimonio genetico delle cellule viventi: si aprono così nuove frontiere per malattie gravi, che fino ad oggi hanno avuto scarse o inefficaci possibilità terapeutiche.

Le tecnologie disponibili oggi permettono di prospettare la correzione di difetti genetici sostituendo al gene "malato" il gene "sano", l'introduzione di geni tossici all'interno di cellule tumorali, oppure di geni in grado di conferire alle cellule sane la resistenza a farmaci altrimenti per esse letali.

Appare a tutti evidente che la terapia genica costituisce quindi un approccio nuovo, dove la rapida evoluzione delle conoscenze della scienza di base viene affiancata dall'altrettanto pressante richiesta di applicazione pratica, pur nella consapevolezza dei possibili rischi. Proprio questa sua caratteristica ha comportato la riduzione dell'intervallo tra lo sviluppo preclinico e la sperimentazione clinica, rispetto agli approcci farmacologici tradizionali.

Nella comunità internazionale c'è un generale accordo sul fatto che, allo stato attuale delle conoscenze, la terapia genica sia ancora sperimentale e da limitarsi alle cellule somatiche, con l'esclusione quindi delle cellule della linea germinale. Inoltre, la sua sperimentazione clinica viene sottoposta all'esame di appositi organismi regolatori in

molti paesi sia europei sia extraeuropei, i quali tengono in eguale considerazione gli aspetti scientifici e quelli etici.

Lo sviluppo corretto di questo nuovo settore della sanità italiana non può pertanto prescindere dalla valutazione costante del rapporto rischio-beneficio della sua applicazione.

Nel corso degli ultimi due anni l'attenzione dell'Istituto è stata volta in questa direzione, nella cornice normativa che gli attribuisce il compito di valutare la composizione e l'innocuità dei farmaci di nuova istituzione (DPR 754/94, art. 1, comma c).

La commissione che assolve a questo compito ha identificato una serie di esperti tra i ricercatori dell'Istituto che rappresentano le necessarie competenze e ha loro affidato l'incarico di elaborare linee guida per la presentazione dei protocolli clinici sperimentali di terapia genica nelle fasi I e I/II. Le linee guida sono state stilate e pubblicate sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* (Vol. 9, n. 10, ottobre 1996), con la richiesta alla comunità scientifica italiana di commenti, critiche e suggerimenti.

Le linee guida sono rivolte a tutti coloro i quali intendono iniziare una sperimentazione clinica di terapia genica con prodotti ottenuti a livello sia industriale sia di laboratorio di ricerca, con intenti terapeutici, diagnostici o profilattici.

La documentazione da presentare dovrà contenere:

a) la descrizione e la dimostrazione della qualità del prodotto (identità, purezza e assenza di contaminazione da agenti avventizi), del processo di produzione e dei controlli sui lotti;

b) la dimostrazione della tollerabilità e dell'efficacia precliniche;

c) una descrizione dettagliata del protocollo clinico, incluse anche informazioni sul "follow up" e sul consenso informato;

d) considerazioni in termini di salute pubblica relative al protocollo.

Un altro campo di intervento è quello della terapia cellulare somatica, in cui si prefigurano possibilità terapeutiche concrete, come riparare danni tissutali estesi provocati da ustioni, o effettuare il trapianto mirato di una popolazione cellulare altamente purificata.

La terapia cellulare somatica consiste nella somministrazione nel paziente di cellule umane, autologhe o eterologhe, e che abbiano subito un qualsiasi tipo di manipolazione *ex vivo*, come l'espansione *in vitro* o la selezione o la purificazione, e che possono poi essere crioconservate oppure reinfuse direttamente. Essa pone pertanto peculiari problemi di sicurezza per i reagenti usati e per le condizioni di manipolazione, oltre a quelli comuni con altre terapie altamente innovative come la terapia genica.

Anche su questo argomento, la commissione ha identificato una serie di esperti tra i ricercatori dell'Istituto che rappresentano le necessarie competenze e ha loro affidato l'incarico di elaborare le linee guida che forniscano indicazioni per coloro che vogliano iniziare protocolli sperimentali con cellule somatiche umane. Le linee guida sono state stilate e sono in corso di pubblicazione in modo da sottoporle come le precedenti al commento e alla critica della comunità scientifica italiana.

La documentazione richiesta dovrà contenere, oltre alla parte del protocollo clinico che è simile a quella sulla terapia genica:

a) la dimostrazione della caratterizzazione (identità, purezza, sterilità) della popolazione cellulare;

b) la descrizione delle manipolazioni effettuate e di tutti i reagenti usati, che devono rispondere a stringenti criteri di qualità e sicurezza;

Controlli e ispezioni
sui trapianti d'organo

c) il piano e i risultati dei controlli sui lotti usati nel trattamento;

d) la dimostrazione preclinica della tollerabilità e dell'efficacia.

E' continuata l'attività ispettiva, presso i centri ospedalieri per l'accertamento dei requisiti tecnici, degli esperti dell'Istituto nell'ambito dell'attività della Consulta tecnica permanente per i trapianti d'organo (Tabella 7).

Tabella 7. - Ispezioni effettuate e pareri espressi per il rilascio e/o rinnovo delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico* di parti di cadavere (Legge 2/12/1975, n. 644 e DPR 16/6/1977, n. 409) 1992-1996

Organi (prelievo e/o trapianto)	1992	1993	1994	1995	1996
Aorta	-	-	-	2	-
Cartilagine-auricolare	-	1	-	-	-
Cornea	15	15	-	-	-
Cuore	1	4	1	1	3
Cuore-polmone	-	2	-	2	1
Cute	-	-	1	-	3
Fegato	8	1	1	8	6
Fegato associato a rene	1	-	-	-	-
Homograft valvolari e vascolari	-	-	-	-	1
Intestino	1	-	-	-	-
Osso-cartilagine, tendine	2	-	-	-	2
Pancreas	8	1	-	9	1
Pancreas nel diabetico	1	-	-	-	-
Parti anatomiche osteo-articolari	1	-	-	-	-
Polmone	-	1	-	2	2
Rene	10	8	1	11	6
Rene pediatrico	-	-	1	1	1
Rene tra viventi	-	-	-	-	1
Rene, fegato, pancreas e intestino	-	1	-	-	1
Rene-pancreas	2	1	-	-	2
Segmenti osteoarticolari	-	-	-	-	1
Segmenti vascolari-valvolari	-	-	-	1	3
Uretere	1	-	-	-	-
Valvole cardiache	-	-	-	-	1
Totale	51	35	5	37	35

* La legge n. 198 del 13 luglio 1990 ha eliminato l'autorizzazione per l'attività di prelievo nelle strutture pubbliche. Da tale data gli accertamenti dell'ISS sono effettuati solo ai fini dell'autorizzazione al trapianto oppure al prelievo in case di cura private.

L'andamento positivo dell'attività di prelievo e di trapianto, registrato negli ultimi quattro anni, viene ulteriormente confermato dai dati del 1996. Si osserva, infatti, un aumento, anche se in termini più contenuti rispetto al 1994 e 1995, sia del numero di donatori per milione di abitanti (salito a 11,0 da 10,1 dell'anno precedente) sia del numero di trapianti per quasi tutti gli organi. La Figura 2, che mette a confronto il numero di donatori per milioni di abitanti nel 1996 con quello degli anni precedenti, suddividendo l'intero territorio in tre aree geografiche, mostra ancora chiaramente una non omogeneità tra le varie aree del paese. Pur in presenza di un aumento del numero dei donatori nelle regioni del centro e una situazione invariata a livello delle regioni settentrionali, che rimangono comunque a livello europeo, il divario tra il nord e il resto dell'Italia si conferma evidente. Soprattutto le regioni del sud non riescono a incentivare le donazioni in modo da colmare la forte differenza che sussiste con il resto del paese.

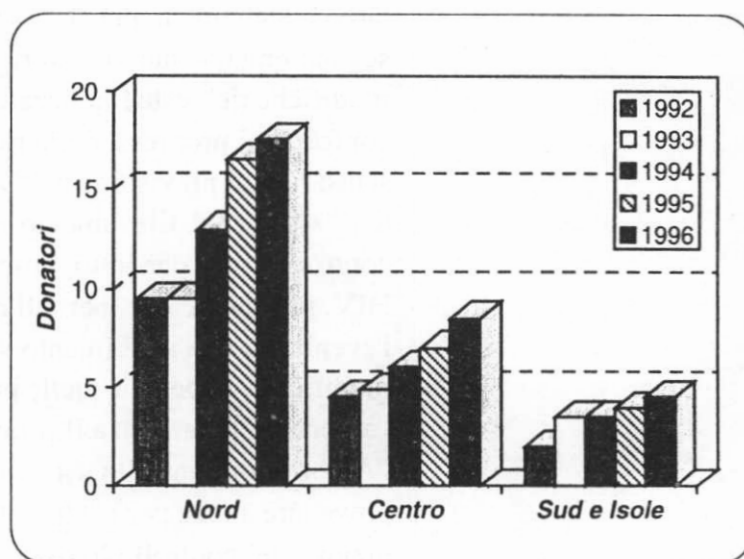


Figura 2. - Numero di donatori per milione di abitanti nelle tre aree geografiche negli anni 1992-1996

E' inoltre continuato lo sviluppo di una banca dati dei trapianti, che attualmente non è ancora organizzata in una rete telematica ma che si spera di attuare quanto prima. La raccolta e l'elaborazione di tali dati costituisce un'attività di grande interesse sanitario e scientifico. Tale attività andrà incontro ad un ulteriore sviluppo e ad una definitiva organizzazione nel prossimo futuro in quanto dovrebbe divenire lo strumento principale per la gestione, verifica e "follow-up" di tutta l'attività di trapianto.

Controllo sui "kit" diagnostici

Altra attività routinaria di controllo prevista per legge riguarda i "kit" diagnostici per il rilevamento degli anticorpi anti-HIV, anti-HCV e dell'HBsAg. Tale attività comporta la valutazione dei "kit" prima della registrazione come presidi medico-chirurgici e, per i "kit" per il rilevamento degli anticorpi anti-HIV, il controllo su ogni lotto di prodotto commercializzato.

Le continue innovazioni tecnologiche comportano relativi adeguamenti dei "kit" sottoposti al controllo e conseguentemente nuovi pareri da parte dell'Istituto sulle modifiche richieste finalizzate all'ottenimento di reagenti conformi ai progressi della ricerca sull'argomento. In tal senso la non previsione nel Decreto relativo al controllo dei "kit" per il rilevamento di anti-HCV e HBsAg del controllo lotto per lotto, come previsto per i "kit" anti-HIV, fa ritenere che, per tali reagenti, si possa verificare l'evenienza dell'inserimento sul mercato di preparazioni modificate, rispetto a quelle per le quali era stata ottenuta l'autorizzazione, senza il preventivo parere da parte dell'Autorità di controllo. Si ritiene che sarebbe opportuno prevedere anche per i "kit" relativi ai virus epatitici l'istituzione del controllo lotto per lotto da parte dell'Istituto, anche se questo comporterebbe un ulteriore aggravio dei compiti istituzionali. Tale controllo è stato attuato nel

*Controlli sulle radiazioni
e interventi finalizzati
alla radioprotezione*

1996, su base temporanea, in accordo con il Ministero della Sanità, per alcune preparazioni.

L'attività di controllo, parere ed intervento, finalizzata ai problemi di protezione sanitaria dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, si è articolata in: 1) partecipazione a commissioni nazionali e internazionali, gruppi di studio, comitati scientifici di enti o congressi nazionali e internazionali, partecipazione a iniziative comunitarie; 2) misure di campioni ambientali al fine di fornire risposte a quesiti di interesse generale a livello nazionale; 3) attività di promozione nell'ambito della protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, nonché di consulenza e di addestramento del personale tecnico dei Laboratori di riferimento regionali per il controllo della radioattività ambientale.

Va menzionata, in particolare, la continuazione dell'attività per il recepimento, nella legislazione nazionale, di ben sei direttive comunitarie in tema di tutela sanitaria dalle radiazioni ionizzanti. Diversi ricercatori dell'Istituto hanno lavorato (particolarmente sugli aspetti di radioprotezione dei pazienti) nelle varie fasi dell'iter che è sfociato nel DLvo n. 230 del 17 marzo 1995. La complessità dell'iter e l'imminenza della scadenza della delega al Governo per la preparazione dello strumento legislativo ha imposto modalità operative caratterizzate da improvvisi ed intensi picchi di attività. Questa ha incluso anche l'elaborazione in tempi brevissimi del parere dell'ISS, obbligatorio per legge. Si è poi svolta un'impegnativa attività di consulenza nei confronti del Ministero della Sanità per l'elaborazione di un certo numero di decreti applicativi del DLvo 230/95 stesso.

Si è consolidata, con la creazione di gruppi di studio a carattere nazionale, l'attività finalizzata al supporto della

radioprotezione in campo medico, per quanto riguarda la mammografia e le terapie che comportano l'uso di radiazioni ionizzanti. E' stata, inoltre, avviata un'attività in relazione all'assicurazione di qualità in radioterapia, con la partecipazione di diversi gruppi di fisici medici e radioterapisti operanti in ambito ospedaliero.

Per quanto riguarda la tematica della protezione dalle radiazioni non ionizzanti, l'attività istituzionale è risultata particolarmente intensa, legata all'ulteriore intensificarsi di un dibattito da diversi anni in corso sui possibili rischi sanitari connessi all'esposizione a campi elettromagnetici, di qualsiasi origine e caratteristica. In particolare, l'Istituto è stato impegnato in attività di consulenza a numerose amministrazioni dello stato o autorità regionali e strutture sanitarie locali in relazione a problemi legati a nuove tecnologie, come ad esempio i sistemi automatizzati per il controllo degli accessi o i sistemi di telefonia mobile.

Nel corso del 1995 inoltre è stato istituito, presso il Dipartimento della protezione civile, un gruppo di lavoro per la revisione del programma nazionale di previsione e prevenzione del rischio nucleare, che ha predisposto una bozza di tale programma in vista della sua approvazione da parte della "Commissione grandi rischi".

Per quanto riguarda, infine, la revisione del Piano nazionale di emergenza, sulla base delle osservazioni formulate dalle regioni, è stata predisposta una seconda versione del Piano stesso. L'attività di ricerca scientifica di base e di consulenza allo stato e alle regioni è stata accompagnata da un'attività di promozione culturale e di consulenza su temi di radioprotezione, sia a livello nazionale che comunitario.

Controllo sui vaccini

L'Istituto svolge i controlli previsti per legge su ogni lotto dei vaccini batterici e virali per uso umano e veterinario

*Emergenza
intossicazione botulinica
da alimenti industriali*

commercializzati in Italia o prodotti da industrie italiane e destinati a mercati esteri (in gran parte acquistati dall'OMS e destinati ai programmi di vaccinazione nei paesi in via di sviluppo). Tali controlli comportano la valutazione dei protocolli di produzione e controllo forniti dalle ditte produttrici e l'esecuzione di prove sperimentali, su campioni di vaccino prelevati durante varie tappe della produzione, atte a valutare l'innocuità e l'efficacia dei vaccini stessi.

Nel corso del 1995, si è proceduto alla revisione delle tecniche di controllo sui vaccini in modo da uniformarle a quanto stabilito a livello comunitario, sebbene, anche nel 1996, non sia stata ancora ufficialmente introdotta in Italia la procedura europea del "batch release" sui vaccini che contempla, nell'ambito dell'Unione Europea, il mutuo riconoscimento dei controlli effettuati da un Laboratorio di controllo europeo.

Nel 1996 si è registrato un notevole incremento delle notifiche (>150%) dei casi di botulismo rispetto agli anni precedenti. Questo fatto, già di per sé rimarchevole, desta ulteriore interesse perché alcuni dei casi sono stati associati al consumo di alimenti di produzione industriale tra cui anche derivati del latte. Si tratta di un evento assolutamente eccezionale per il nostro paese dove il botulismo è stato "tradizionalmente" legato al consumo di conserve di produzione domestica. Pertanto, di seguito si riepilogano alcuni aspetti degli episodi in cui sono rimasti coinvolti gli alimenti industriali, dato anche il notevole impegno di lavoro che essi hanno comportato per l'Istituto.

Botulismo da mascarpone. I casi pervenuti all'osservazione del Centro nazionale per la diagnosi di botulismo dell'Istituto Superiore di Sanità si sono verificati in quattro città del Sud Italia ed hanno globalmente interessato otto persone, di cui 7 di sesso maschile, di età compresa tra i 6 e i 24 anni. Le inchieste epidemiologiche hanno identificato

come probabile causa dell'intossicazione un dolce "tiramisù", preparato in casa con il mascarpone, o il mascarpone stesso.

I sintomi neurologici sono comparsi dopo 12-24 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto, associati a cefalea, nausea, vomito. Per l'insufficienza respiratoria che è sopravvenuta a seguito dell'intossicazione, i pazienti sono stati intubati e sottoposti a respirazione artificiale. In uno, malgrado la terapia rianimativa, è sopravvenuto un aggravamento delle condizioni generali che ne hanno causato il decesso. Tutti i pazienti sono stati trattati con siero trivalente. Tossina botulinica tipo A è stata evidenziata in 2/4 dei campioni di siero e in 2/8 dei tamponi rettali di tutti gli otto pazienti.

I residui di mascarpone appartenenti a due diverse marche prodotte nello stesso stabilimento, acquistate dai parenti del primo e secondo episodio negli stessi due negozi dove erano state comperate le confezioni utilizzate per preparare il dolce, contenevano tossina botulinica tipo A e spore di *C. botulinum* dello stesso sierotipo.

Campioni di mascarpone ritirati dal commercio (circa 2.000 campioni), appartenenti a vari lotti di produzione, sono stati analizzati dall'ISS. I risultati delle analisi hanno confermato la contaminazione da spore di *C. botulinum* tipo A in molte confezioni integre, comprese quelle sequestrate presso lo stabilimento di produzione. La positività è stata riscontrata nelle produzioni a partire da quelle con scadenza 24 settembre e a quelle con scadenza 15 novembre.

Il *C. botulinum* può entrare nella catena di produzione del latte come contaminante ambientale.

E' verosimile che il mancato riconoscimento del rischio derivante dalla contaminazione della materia prima possa essere stato alla base della presenza delle spore nel prodotto finito, data l'insufficienza dei trattamenti termici utilizzati per la produzione del mascarpone. Per contro, la distruzione della flora vegetativa derivante dal trattamento termico adottato per la produzione del mascarpone ha eliminato un riconosciuto

fattore di controllo del *C. botulinum* nei prodotti lattiero-caseari, l'antagonismo microbico.

Botulismo da tonno. Tre casi di botulismo segnalati in Puglia alla fine del 1996 sono stati associati al consumo di tramezzini a base di tonno. Le indagini svolte dall'ISS sul tonno in scatola prelevato presso l'esercizio dove i pazienti avevano consumato il pasto hanno rilevato la presenza di spore di *C. botulinum*. A seguito di tale risultato è stata sequestrata una enorme quantità di tonno importato dalla Costa d'Avorio e sospesa l'importazione della produzione proveniente dallo stesso impianto in tutti i paesi dell'Unione europea. La causa della contaminazione è stata una insufficiente sterilizzazione di un lotto di produzione.

Botulismo da olive. Quattro casi di botulismo, due nelle Marche e due nel Veneto, sono sopravvenute a seguito del consumo di olive in salamoia e nere dolci prodotte da due diverse aziende nazionali. Le analisi svolte presso l'ISS sui reperti biologici e su campioni di olive (> 400 campioni) hanno confermato la presenza di spore e tossina botulinica nei pazienti e, rispettivamente, la contaminazione delle olive dolci con le spore del *C. botulinum* e quelle in salamoia sia con la tossina che con le spore.

*Laboratorio comunitario
di riferimento*

La base normativa, alla quale vanno ricondotti i compiti del Laboratorio comunitario di riferimento (CRL) per i residui operante presso l'ISS, consiste in alcuni provvedimenti principali, tra cui vanno menzionati le Direttive CEE 96/22/CE e 96/23/CE, le decisioni del Consiglio 93/256/CEE e 93/257/CEE. In coerenza con ciò, il CRL deve coordinare l'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) e l'adozione di schemi di controllo di qualità (CQ) ed assicurazione di qualità (AQ) nell'ambito dei Laboratori nazionali di riferimento (LNR), deve fornire agli LNR procedure analitiche convalidate e, in generale, un adeguato supporto tecnico, organizzare circuiti interlaboratoriali di valutazione delle prestazioni degli LNR, tene-

re corsi di addestramento per il loro aggiornamento e per l'adeguamento dei laboratori periferici, arbitrare le eventuali controversie che insorgessero tra gli stati membri dell'Unione europea e inoltre collaborare strettamente con il programma comunitario "Standards, measurements and testing (SMT)" per aumentare, dovunque possibile, l'armonizzazione delle strategie sperimentali e la standardizzazione delle procedure per la quantificazione dei residui in piena conformità alle funzioni rispettive.

Il CRL operante presso l'ISS, ora al quarto anno di attività, ha già intrapreso sotto questo profilo numerose attività, alcune delle quali rivestono un rilievo particolare, e precisamente:

1) Organizzazione di saggi collegiali per valutare le prestazioni degli LNR. Ad oggi, quattro esercizi sono già stati completati, mentre il quinto e il sesto sono stati condotti a termine, ma non sono ancora stati esaminati in riunioni *ad hoc*, come fatto per gli altri.

Sia nel caso degli elementi in traccia che delle sostanze organiche lo schema adottato prevede l'aumento graduale delle difficoltà, passando da soluzione dei soli determinandi d'interesse a campioni che simulano la composizione della matrice dei materiali in esame dopo il consueto trattamento di mineralizzazione o di estrazione, per terminare con l'analisi dei campioni reali. Attraverso questo processo si rende possibile l'identificazione degli scostamenti più rilevanti dai criteri di assicurazione di qualità e, in generale, dalla buona pratica di laboratorio e ciò, a sua volta, porta all'adozione di opportune misure correttive.

Un aspetto non irrilevante in questo contesto è dato dalla conduzione di ispezioni presso gli LNR per accertare il grado di trasferimento dei criteri di CQ e AQ nelle attività quotidiane.

2) Preparazione e aggiornamento costante dei manuali di metodi analitici in uso presso ciascun LNR. E' superfluo dire che la loro periodica revisione è uno degli esiti attesi e

*Nuove metodologie
per valutare il rischio
da sostanze chimiche*

consiste nella valutazione delle prestazioni citate al punto 1) precedente. Ulteriori manuali sono stati compilati per fornire agli LNR informazioni aggiornate e selezionate circa le metodiche più recenti in merito alla determinazione degli analiti summenzionati. A tale scopo, i dati di interesse per gli LNR vengono desunti dai servizi di documentazione disponibili, con particolare attenzione agli aspetti innovativi introdotti dalle procedure descritte, all'accuratezza e alla precisione raggiungibili e alle possibilità di standardizzazione;

3) Miglioramento dei metodi esistenti e sviluppo di nuove procedure per il superamento delle attuali limitazioni nell'analisi dei residui, con particolare riguardo ai problemi di speciazione chimica e alla preparazione e certificazione di materiali di riferimento ideati per le specifiche necessità degli LNR.

Tale settore riguarda sia lo sviluppo di metodologie alternative o complementari per accertare le caratteristiche di rischio intrinseche delle sostanze chimiche, e la loro estensione a nuovi campi di applicazione (sviluppo peraltro richiesto dall'evoluzione della materia oltre che da specifiche direttive CEE o da raccomandazioni di organismi internazionali), sia lo studio o la messa a punto di metodologie chimiche innovative da applicare ai problemi moderni e alla loro più attuale dimensione.

In tale contesto è da considerare la necessità di disporre di metodi adeguati, per validità e selettività, all'esame di composti in tracce o in ultratracce, alla speciazione delle forme chimiche, all'individuazione delle forme attive (es. composti chirali) capaci di produrre modificazioni nei sistemi biologici o ambientali, alla miniaturizzazione e all'automazione dei procedimenti analitici.

Ne consegue anche che periodicamente (e ad intervalli sempre più brevi data l'accelerata dinamica del settore) dovrà essere modificata la strumentazione esistente, il cui

mancato aggiornamento porterebbe ad una rapida caduta di possibilità scientifiche e di competitività degli studi e degli stessi controlli.

E' infatti da considerare che in modo sempre più puntuale si dovrà pervenire alla valutazione del rischio basandosi sulla conoscenza dei meccanismi mediante i quali si genera un danno, mettendo cioè in relazione gli effetti evidenziati con una o più sostanze capaci di causarli e di cui si dovrà accertare in modo sicuro la natura e la quantità, ancorché a livello di tracce.

In una società industrializzata vi è infatti il vasto problema della costante immissione nell'ambiente, in situazioni normali, di decine di migliaia di sostanze chimiche. A queste sostanze la popolazione è esposta per tutto l'arco della vita attraverso l'atmosfera, gli alimenti, l'acqua, per contatto, ecc. Le nostre conoscenze sull'impatto ambientale e sulla salute dell'uomo per l'esposizione a dosi relativamente basse di diverse sostanze chimiche sono molto limitate.

E' quindi necessario un notevole impegno sul piano della ricerca, finalizzandola a raccogliere informazioni riguardo alle caratteristiche chimico-fisiche delle sostanze, al tipo di effetto, al destino ambientale oltre che alle ripercussioni sul piano industriale ed economico di queste conoscenze.

Si deve poi tenere conto non solo del prodotto finito, ma anche dell'intero ciclo produttivo. E' infatti da osservare che la maggior parte degli incidenti industriali hanno avuto conseguenze per l'ambiente e per la salute non perché si è immesso nell'ambiente il prodotto finito, ma perché l'incidente ha provocato la fuoriuscita dei prodotti intermedi tossici o di prodotti secondari particolarmente tossici.

Quindi la valutazione del rischio associato ad un prodotto deve anche tenere conto del ciclo produttivo, delle materie prime e degli intermedi coinvolti.

Lo sviluppo di più adeguate metodologie analitiche, comprese quelle applicabili ai prodotti ottenuti da processi

*Preparati fitosanitari
e controllo
sui contaminanti chimici*

biotecnologici, costituisce pertanto una esigenza irrinunciabile, concreta e già attuale.

L'attività tradizionalmente svolta dall'ISS nella trattazione delle problematiche sanitarie connesse con gli antiparassitari è stata ribadita dal recente DPR n. 754 (art. 1, lettera f). Tale attività tiene conto degli orientamenti e dei programmi di analoghi organismi internazionali e in particolare degli indirizzi dell'Unione europea che su tale settore ha prodotto importanti direttive sia per l'impostazione delle problematiche tossicologiche e ambientali, sia per la trattazione uniforme della materia a livello operativo e applicativo.

Molto incisivi sono stati gli interventi della UE per la definizione dei requisiti per l'ammissibilità di nuove sostanze attive, per la problematiche dei livelli di esposizione massima ammissibile per gli operatori, per l'esposizione alimentare e ambientale, principi uniformi da utilizzare per l'individuazione dei relativi parametri.

Il Decreto legislativo del 17 marzo 1995, n. 194 (pubblicato sulla *Gazzetta ufficiale* del 27 maggio 1995) di recepimento della direttiva CEE 91/414 e delle direttive connesse all'omologazione europea dei prodotti fitosanitari, prevede specifici compiti dell'Istituto, oltre a quelli relativi alla partecipazione alle Commissioni di studio e di valutazione delle sostanze attive di nuova autorizzazione o alla revisione di quelle già autorizzate (Regolamento CEE 3600/92).

In particolare, l'art. 17 di detto decreto legislativo prevede che il Ministro della Sanità adotti piani nazionali triennali (comma 4) per : "a) il controllo e la valutazione, mediante indagini coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità, di eventuali effetti derivanti dall'utilizzazione dei prodotti fitosanitari sulla salute degli operatori addetti alla produzione, alla distribuzione e all'applicazione dei preparati stessi, nonché sulla salute della popolazione esposta a residui di sostanze attive di prodotti fitosanitari negli alimenti, nelle

bevande e nell'ambiente"; e inoltre: "c) il controllo e la valutazione mediante indagini svolte dall'Istituto Superiore di Sanità di eventuali effetti dovuti alla presenza simultanea di residui di più sostanze attive nello stesso alimento o bevanda con particolare riferimento agli alimenti per la prima infanzia soggetti a specifica normativa..." e, successivamente (comma 5): "Le regioni e le province autonome trasmettono i risultati dei piani di cui al comma 4, lettera a) dell'Istituto Superiore di Sanità e quelli di cui al comma 4, lettera b) all'Agenzia nazionale per la protezione dell'ambiente"; e anche (comma 6): "L'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia nazionale per la protezione dell'ambiente valutano, ciascuno nell'ambito delle proprie competenze, i risultati delle indagini di cui al comma 5 e formulano proposte di eventuali misure cautelative ai ministeri interessati". Per questi aspetti l'ISS ha già presentato le proprie proposte al Ministero della Sanità per la valutazione da parte della "Conferenza stato-regioni".

E' da rilevare, inoltre, che una direttiva analoga (Biocidi) è in corso di approvazione presso il Consiglio CEE, con impostazione e indirizzi analoghi a quelli sopra descritti, ma mirata alla definizione dei rischi sanitari dei prodotti utilizzati nel settore domestico, civile e industriale. Anche da tale direttiva deriveranno nuovi compiti per l'ISS, quali: sviluppo ed adozione di protocolli sperimentali per i saggi tossicologici, di efficacia, di stabilità, saggi analitici, valutazione e classificazione dei rischi sanitari ed ambientali.

L'Istituto svolge anche una vasta attività di revisione di analisi di varie categorie di contaminanti chimici in substrati alimentari diversi, secondo quanto previsto dalle norme vigenti e con le tariffe di cui al DM 6 marzo 1992 e successive integrazioni, per quanto riguarda i residui di pesticidi in substrati alimentari o i preparati antiparassitari, le cessioni da materiali in contatto con gli alimenti, i metalli tossici, la composizione e la correttezza dell'etichettatura di preparati pericolosi. Su tale settore si è verificato un notevo-