

Tabella 6 - Attività di controllo, consulenza e intervento effettuata dai laboratori dell'ISS nel 1998

Laboratorio	Controlli n.	Pareri n.	Certificazioni n.	Ispezioni n.
Alimenti	944	248	-	30
Batteriologia e micologia medica	945	943	68	3
Biochimica clinica	288	29	9	2
Biologia cellulare	-	137	-	5
Chimica del farmaco	371	249	-	-
Ematologia ed oncologia	-	64	-	-
Epidemiologia e biostatistica	-	64	-	-
Farmacologia	-	167	-	4
Fisica	-	27	-	1
Fisiopatologia di organo e sistema	-	27	-	-
Igiene ambientale	1.500	138	-	-
Immunologia	822	83	-	-
Ingegneria biomedica	-	15	115	44
Medicina veterinaria	103	323	340	-
Metabolismo e biochimica patologica	-	139	-	-
Parassitologia	-	2.100	-	-
Tossicologia applicata	2.492	148	200	83
Tossicologia comparata ed ecotossicologia	125	133	-	10
Ultrastrutture	88	14	20	24
Virologia	628	197	-	3
Totale	8.306	5.290	752	209

L'Istituto è stato inoltre impegnato durante l'anno nel mettere a punto metodi di analisi, linee guida, sistemi di sorveglianza e indicazioni per specifiche emergenze sanitarie. Si dà un quadro di alcune attività svolte:

- studi sperimentali sul Multitrattamento Di Bella (MDB) (art. 1, DL 17 luglio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94);
- metodi di analisi per i controlli ufficiali dei prodotti cosmetici in attuazione della direttiva 95/32/CE adottata il 2 luglio 1996;
- linee guida per l'ingegneria dei tessuti e la terapia cellulare (Gruppo di esperti nominato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per il coordinamento delle politiche comunitarie, Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie);

- sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta (SEIEVA);
- sistema di notifica delle malattie infettive (SIMI - online);
- programma nazionale di sorveglianza della legionellosi;
- programma nazionale di ricerca sulla diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico;
- analisi della malaria di importazione in Italia;
- sorveglianza e controllo dell'*Aedes albopictus* (zanzara "tigre").

Nel sito web dell'Istituto sono attivi e regolarmente aggiornati i seguenti registri:

- registro nazionale AIDS (i cui dati, aggiornati trimestralmente e annualmente, sono pubblicati sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, anche online);
- registro nazionale degli assuntori di ormoni della crescita;
- registro nazionale degli ipotiroidi congeniti;
- registro nazionale della malattia di Creutzfeldt Jacob e sindromi correlate;
- registro nazionale della malattia di Gaucher;
- registro nazionale regionale del sangue e del plasma.

***La sperimentazione
del Multitrattamento Di Bella***

Al fine di valutare il potenziale ruolo in campo oncologico dei medicinali impiegati secondo il Multitrattamento Di Bella (MDB) è stato avviato, sulla base del DL 17 febbraio 1998 n. 23, un programma di sperimentazioni multicentriche di fase II coordinato a livello nazionale.

Il programma di sperimentazioni si è articolato su dieci studi relativi a diverse linee tumorali. Tali studi sono stati approvati dalla Commissione oncologica nazionale e da un Comitato etico nazionale appositamente istituito (oltre che dai Comitati etici locali dei centri presso i quali è stata effettuata la sperimentazione), dopo il parere favorevole della Commissione unica del farmaco. Tutti gli studi sono stati coordinati a livello nazionale dall'Istituto Superiore di Sanità, quale organo tecnico scientifico del SSN, coadiuvato da un comitato di esperti internazionali. E' stato, inoltre

costituito un Comitato guida della sperimentazione MDB (presieduto dal Direttore dell'ISS) con il compito di indirizzare e valutare il complesso delle attività della sperimentazione.

Le tappe principali attraverso le quali si è articolata la sperimentazione, durante il 1998, sono state le seguenti:

- 17 febbraio: pubblicazione del DL n. 23 che ha avviato la sperimentazione;
- 21 febbraio: definizione di un Gruppo di coordinamento centrale presso l'ISS;
- 27 febbraio: 1^a riunione del Comitato guida della sperimentazione;
- 4 marzo: invio ai centri dei primi quantitativi di farmaci;
- 5 marzo: attivazione del Telefono verde oncologico (TVO);
- 7 marzo: invio ai centri delle procedure operative standard (SOP) e delle CRF;
- 12 marzo: inizio del trattamento dei primi pazienti ammessi alla sperimentazione;
- 17 marzo: incontro con i monitor per la pianificazione delle attività di controllo;
- 26 marzo: effettuazione delle prime visite di monitoraggio presso i centri;
- 17 aprile: 1° incontro con il Comitato degli esperti internazionali;
- 27 maggio: attivazione di un sito web dedicato alla sperimentazione;
- 30 giugno: conclusione dell'arruolamento dei pazienti;
- 6 luglio: 1^a sessione di lavoro del Comitato di revisione degli "end point clinici";
- 28 luglio: presentazione dei risultati relativi ai protocolli 4,6,8,10;
- 5 agosto: pubblicazione sulla Gazzetta ufficiale dei primi risultati;
- 13 novembre: presentazione dei risultati relativi ai protocolli 1,3,5,7,9;

- 25 novembre: pubblicazione sulla Gazzetta ufficiale dei risultati finali.

I risultati degli studi sperimentali sono stati pubblicati in due rapporti dell'Istituto Superiore di Sanità (*Rapporto ISTISAN 98/17: Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB). Protocolli 4, 6, 8, 10; Rapporto ISTISAN 98/24: Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB). Protocolli 1, 3, 5, 7, 9. Follow up dei protocolli 4, 6, 8, 10*).

Tali risultati indicano come il Multitrattamento Di Bella non ha attività clinica sufficiente per giustificare ulteriori prove cliniche. I tre casi di risposta parziale osservati tra i 386 pazienti rappresentano un tasso di risposta dello 0,8%, che è ben al di sotto di ogni ragionevole soglia per dichiarare che un nuovo trattamento mostra un'attività promettente. Il basso tasso di risposta consente di escludere la possibilità che il trattamento, preso nel suo complesso, abbia alcun effetto oltre la moderata attività che è già stata dimostrata per alcuni dei suoi componenti.

Globalmente, i risultati di questi trial non giustificano l'uso dell'MDB e suggeriscono che la sua somministrazione può essere associata a una tossicità non trascurabile. Inoltre, l'osservazione che l'MDB è stata sospesa dopo pochi mesi nell'85% dei pazienti per progressione, tossicità o decesso, lascia poche speranze su un'efficacia significativa a lungo termine.

Questi trial di fase II, che sono stati pianificati, condotti e conclusi in meno di 10 mesi, hanno permesso alla comunità scientifica italiana di fornire una solida base per il dibattito che si è sviluppato nel corso del 1988. Il gruppo di studio che ha condotto questi trial ritiene che l'approccio seguito sia stato il migliore per affrontare la valutazione dell'efficacia di un trattamento non convenzionale che stava guadagnando un'esteso credito da parte dell'opinione pubblica, anche in assenza di evidenza scientifica.

**Controlli e attività
di consulenza sui farmaci**

L'attività dell'Istituto nel settore dei farmaci si inserisce in quasi tutte le fasi del loro sviluppo, che sono sottoposte al controllo dell'Autorità sanitaria nazionale. Un ruolo rilevante deriva dalle attribuzioni della legge 519/1973 (art. 1, lettera l), riprese nel DPR 754/1994 (art. 1, lettera c), che prevede l'acquisizione da parte del Ministero della Sanità di un parere dell'Istituto per autorizzare gli studi clinici di fase I con farmaci di nuova istituzione. Attualmente, le procedure sono regolamentate da due decreti ministeriali del 1977, che tra l'altro prevedono una Commissione *ad hoc* per la formulazione del parere. Quest'ultimo riguarda soprattutto le misure da porre in atto a salvaguardia dei soggetti che verranno arruolati, e viene formulato sulla base delle relazioni preparate dagli esperti dei vari laboratori dell'Istituto per le parti di competenza (qualità, tossicologia e farmacodinamica).

Gli studi clinici di fase I consentono la prima verifica sull'uomo delle ipotesi sulla tollerabilità di un nuovo farmaco, ed in parte anche sulla sua efficacia, formulate sulla base degli studi animali. La loro rilevanza scientifica deriva dal fatto che i soggetti arruolati sono studiati singolarmente in modo assai approfondito. La loro incentivazione in Italia è richiesta dalla comunità scientifica nazionale in quanto contribuiscono notevolmente sia alla ricerca in farmacoterapia che a migliorare la cultura del farmaco nella classe medica.

Nel 1996 a fronte di una crescente domanda di eseguire studi con prodotti per la terapia genica e per la terapia cellulare somatica soprattutto in oncologia e nel campo delle malattie rare, l'Istituto ha pubblicato sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* linee guida specifiche per la documentazione, disponibili anche sul sito Internet dell'Istituto, cui è stata data forza normativa con la circolare n. 8 del 15 luglio 1997. Inoltre, al fine di facilitare la preparazione degli allegati da parte dei richiedenti, l'Istituto ha organizzato audizioni fra i propri esperti e quelli dei richiedenti prima della presentazione della domanda.

Nel periodo 1994-1998 sono arrivate 115 richieste, la cui istruttoria è stata completata in 50-60 giorni, cioè entro i tempi previsti dal DM 9 maggio 1995. n. 331.

I risultati dell'attività della Commissione sono riportati in Tabella 7.

Un'indagine svolta in questo periodo ha consentito di seguire il destino di 382 principi attivi degli oltre 500 valutati dalla Commissione dell'Istituto nel periodo 1977-1996. I risultati hanno mostrato che il 20% di quelli approvati è stato successivamente autorizzato per la commercializzazione in Italia.

Gli esperti dell'Istituto hanno partecipato ai lavori di organismi nazionali (Commissione unica del farmaco, Consiglio Superiore di Sanità) e comunitari (Comitato per le specialità medicinali dell'Agenzia Europea del Farmaco e relativi gruppi di lavoro), dove si valutano i risultati degli studi preclinici e clinici necessari per la registrazione di un nuovo farmaco. Numerosi sono poi gli esperti che hanno preparato i rapporti di valutazione tecnica richiesti da questi organismi, contribuendo alla stesura delle linee guida sulle modalità di conduzione di questi studi.

L'esame dei dati dopo la commercializzazione rappresenta un momento di verifica dell'efficacia e della sicurezza di un farmaco nelle reali condizioni di impiego e

Tabella 7 - Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione. 1994-1998

Attività	1994	1995	1996	1997	1998
Pratiche pervenute nell'anno	9	33	25	32	14
Istruttoria completata nel corso dell'anno	13	24	9	13	7
- con parere favorevole	11	23	10	12	5
- con parere non favorevole	-	4	2	3	1
Istruttoria completata negli anni successivi	3	9	16	19	7
- con parere favorevole	3	5	6	11	4
- con parere non favorevole	-	-	3	1	-
Restituite al Ministero della Sanità	-	1	3	1	2

**Controlli e ispezioni
sui trapianti d'organo**

**Raccolta dei dati
sull'attività di prelievo
e di trapianto di organi**

conseguentemente per la stima definitiva del rapporto beneficio/rischio nonché per la sua inclusione nelle classi di rimborsabilità a carico del SSN. Gli esperti dell'Istituto sono stati spesso chiamati a fornire il proprio contributo a queste valutazioni in ambito nazionale e comunitario e a proporre un programma di controllo sulla qualità dei medicinali in commercio.

Presso i centri ospedalieri gli esperti dell'Istituto hanno proseguito l'attività ispettiva per l'accertamento dei requisiti tecnici, nell'ambito dell'attività della Consulta tecnica permanente per i trapianti d'organo (Tabella 8).

Nel 1998 l'Italia ha registrato un ulteriore incremento del numero di donatori per milione di abitanti, che da 11,6 del 1997 sale a 12,3 (Figura 1).

L'analisi del contributo delle diverse aree geografiche (nord, centro, sud e isole)* mostra (Figura 2), però, come la situazione italiana sia ancora drammatica per le regioni del centro-sud. Le regioni settentrionali, come negli anni precedenti, mostrano una più che soddisfacente attività di reperimento dei donatori e di trapianto di organi. Tale area si colloca, infatti, tra i paesi europei di maggiore attività nel campo e mostra un miglioramento costante. Nel resto del paese, invece, anche quest'anno, l'attività di prelievo e di trapianto risulta piuttosto scarsa e alcune regioni hanno registrato una flessione rispetto all'attività del 1997. Il problema principale rimane quindi la non omogenea distribuzione dell'attività di prelievo e di trapianto e il considerevole distacco a favore delle regioni settentrionali.

*Suddivisione basata sulle ripartizioni geografiche ISTAT. Nord: Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia, Liguria, Provincia autonoma di Bolzano, Provincia autonoma di Trento, Veneto, Friuli-Venezia Giulia ed Emilia-Romagna; centro: Toscana, Umbria, Marche e Lazio; sud e isole: Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna

Tabella 8 - 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). 1994-1998

Organi (prelievo e/o trapianto)	1994	1995	1996	1997	1998
Aorta	-	2	-	-	-
Cuore	1	1	3	2	-
Cuore-polmone	-	2	1	1	3
Cute	1	-	3	2	2
Fegato	1	8	6	5	9
Fegato pediatrico	-	-	-	2	-
Homograft valvolari e vascolari	-	-	1	-	-
Omoinnesti valvolari, aortici e polmonari	-	-	-	1	-
Omoinnesti vascolari	-	-	-	1	-
Osso-cartilagine, tendine	-	-	2	-	-
Pancreas	-	9	1	2	10
Polmone	-	2	2	5	4
Rene	1	11	6	7	12
Rene pediatrico	1	1	1	-	1
Rene tra viventi	-	-	1	-	-
Rene, fegato, pancreas e intestino	-	-	1	-	-
Rene-pancreas	-	-	2	-	6
Segmenti osteoarticolari	-	-	1	-	-
Segmenti vascolari-valvolari	-	1	3	1	3
Tessuti vascolari**	-	-	-	1	-
Valvole cardiache	-	-	1	-	-
Valvole cardiache e arterie polmonari	-	-	-	-	3
Totale	5	37	35	30	53

* 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.

** Trapianto osso, cartilagine, tendini, legamenti, pelle e nervi.

Molti sforzi sono stati effettuati per migliorare l'organizzazione delle regioni meridionali. Primo tra tutti, quello di creare un centro interregionale che comprenda parte delle regioni centrali e meridionali, in modo che queste operino con protocolli comuni e in un regime di collaborazione. Occorrerà del tempo prima di poter ottenere dei risultati apprezzabili; tuttavia, tale iniziativa è un segnale incoraggiante che lascia sperare in un futuro incremento nelle regioni con minore

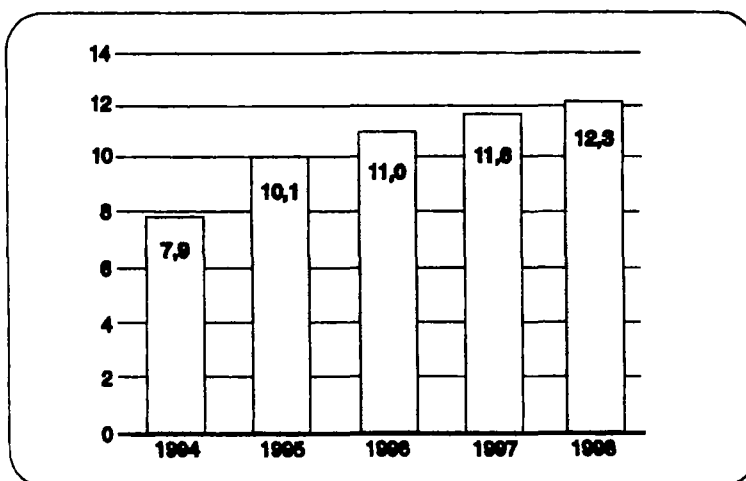


Figura 1 - Numero di donatori per milione di abitanti negli anni 1994-1998

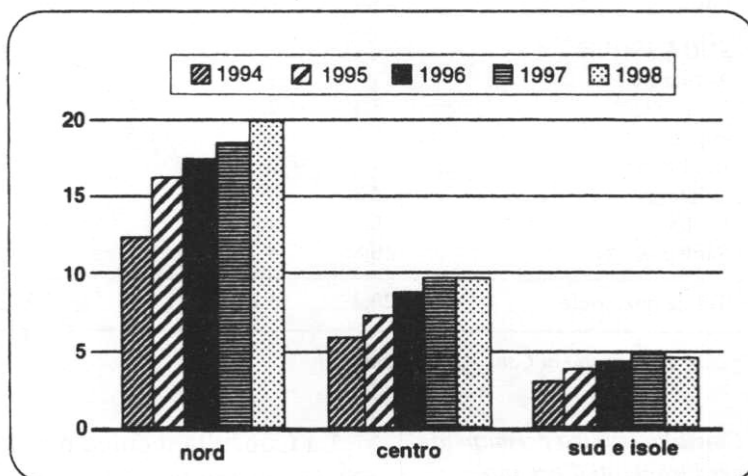


Figura 2 - Numero di donatori per milione di abitanti nelle diverse aree geografiche negli anni 1994-1998

attività, in modo da colmare il divario esistente tra le varie aree del paese.

In Tabella 9 si danno i trapianti di organo per milione di abitante effettuati nel 1998 e in Tabella 10 i trapianti di rene per ogni centro autorizzato e il numero di donatori.

XIII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 9 - Trapianti di organo da cadavere per milione di abitanti nel 1998

	Rene	Cuore	Fegato	Polmone	Cuore+ Polmone	Pancreas/ insulae	Rene+ Pancreas
NORD							
Piemonte e Valle d'Aosta	25,8	5,7	22,9	1,8	-	-	-
Lombardia	30,1	14,1	14,8	3,3	0,1	3,2	2,8
Liguria	45,1	-	27,4	-	-	-	4,5
Trentino-Alto Adige							
Prov. autonoma di Bolzano*							
Prov. autonoma di Trento*							
Veneto	40,7	15,0	13,9	2,0	-	2,0	1,6
Friuli-Venezia Giulia	27,0	10,1	25,3	-	-	0,8	-
Emilia-Romagna	35,0	6,1	19,2	-	-	0,3	0,2
CENTRO							
Toscana	23,2	7,9	12,5	-	-	1,9	2,0
Umbria	19,2	-	-	-	-	-	-
Marche*							
Lazio	24,0	2,3	9,1	3,4	0,2	-	-
SUD E ISOLE							
Abruzzo e Molise*	-	-	-	-	-	-	-
Campania	3,3	2,1	1,4	-	-	-	-
Puglia	9,0	-	0,5	-	-	-	-
Basilicata*	-	-	-	-	-	-	-
Calabria	5,3	-	-	-	-	-	-
Sicilia	6,3	1,4	-	-	-	-	-
Sardegna	16,8	4,2	-	-	-	-	-
Totale nazionale	20,2	5,8	9,5	1,1	0,03	0,1	0,8

* Non dispongono di Centri di trapianto

**Consulta tecnica permanente
per i trapianti d'organo**

La Consulta tecnica permanente per i trapianti di organo si è insediata il 25 maggio 1994 presso l'ISS, in osservanza al disposto dell'art. 13 del DPR 409 del 16 giugno 1977.

Nel corso dell'anno si è riunita cinque volte (9 marzo, 15 aprile, 15 giugno, 23 settembre e 13 novembre 1998) per discutere alcune problematiche emerse sugli argomenti di propria competenza, per esaminare e approvare documenti elaborati dai gruppi di lavoro (GdL) e per illustrare lo stato dei lavori dei gruppi stessi.

XIII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 10 - *Trapianti di rene da cadavere per ogni Centro autorizzato e numero di donatori provenienti dall'ospedale sede del Centro nell'anno 1998*

Regione	Città	Centro di trapianto	Trapianti n.	Donatori n.
Piemonte e Valle d'Aosta	Torino	<i>S. Giovanni Battista</i>	110	17
	Novara*	<i>Osp. Magg. Carità</i>	4	18
Lombardia	Bergamo	<i>Ospedali riuniti</i>	42	20
	Brescia	<i>Spedali civili</i>	48	22
	Milano	<i>Niguarda</i>	66	27
	Milano	<i>Policlinico</i>	70	11
	Milano	<i>S. Raffaele</i>	11	12
	Varese	<i>Fondazione Macchi</i>	33	11
Liguria	Genova	<i>S. Martino</i>	73	12
Veneto	Padova	<i>Clinica chirurgica</i>	43	
	Padova	<i>Clinica pediatrica</i>	16	16
	Treviso	<i>S. Maria dei Battuti</i>	51	27
	Verona	<i>Borgo Trento</i>	44	21
	Vicenza	<i>S. Bortolo</i>	27	14
Friuli-Venezia Giulia	Trieste	<i>Cattinara</i>	-	3
	Udine	<i>Policlinico universitario</i>	32	11
Emilia-Romagna	Bologna	<i>S. Orsola</i>	61	3
	Parma	<i>Ospedali riuniti</i>	73	19
	Modena*	<i>Policlinico</i>	5	10
Toscana	Firenze	<i>Careggi</i>	39	21
	Pisa	<i>S. Chiara</i>	43	11
Umbria	Perugia	<i>Azienda ospedaliera</i>	16	7
Lazio	Roma	<i>S. Eugenio</i>	41	2
	Roma	<i>Bambino Gesù</i>	12	-
	Roma	<i>Policlinico Gemelli</i>	33	6
	Roma	<i>Policlinico Umberto I</i>	41	3
Campania	Napoli	<i>Università Federico II</i>	19	-
	Napoli	<i>II Ateneo</i>	-	-
Puglia	Bari	<i>Policlinico</i>	29	2
	Lecce	<i>V. Fazzi</i>	8	9
Calabria	Catanzaro	<i>Pugliese</i>	2	-
	Cosenza	<i>Annunziata</i>	5	3
	Reggio C.	<i>Ospedali riuniti</i>	4	3
Sicilia	Catania	<i>Università</i>	11	-
	Palermo	<i>Ospedale civico</i>	16	5
	Palermo	<i>Policlinico Università</i>	5	-
Sardegna	Cagliari	<i>S. Michele</i>	14	7
	Cagliari	<i>SS. Trinità</i>	-	-
	Sassari	<i>SS. Annunziata</i>	14	7

* Centro autorizzato nel maggio 1998

Si dà di seguito un elenco dei principali argomenti trattati.

Argomenti di discussione:

- database anagrafico nazionale dei pazienti in attesa di trapianto;
- piano sanitario nazionale 1998-2000 (per la parte di competenza);
- predisposizione di una scheda per la raccolta dei dati per lo studio di follow-up sui trapianti;
- prelievo e innesto di cornee (legge 12 agosto 1993, n. 301);
- programma nazionale per il trapianto pediatrico;
- tariffazione dell'attività di prelievo di tessuti;
- testo unificato "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti" (XII Commissione - Affari sociali della Camera dei deputati);
- unificazione a livello nazionale di un certificato di accompagnamento e di grado di qualità degli organi destinati al trapianto, sui rilievi clinici e anamnestici, e sulle indagini strumentali e di laboratorio che occorre effettuare su ciascun donatore;
- verifica sull'attuazione del protocollo di scambio di organi fra aree interregionali.

Documenti approvati:

- stato attuale dell'impiego clinico del fegato bioartificiale (elaborato dal GdL "Sistemi ponti al trapianto di fegato");
- la donazione di organi e i trapianti. Informazione, giornali e giornalisti (elaborato dall'omonimo GdL);
- riorganizzazione del sistema nazionale di controllo di qualità della tipizzazione sierologica HLA;
- trapianti all'estero;
- individuazione e definizione del tipo e formato dati per la creazione di tre banche dati della rete telematica.

Nel corso delle riunioni i vari gruppi di lavoro hanno presentato gli aggiornamenti sullo stato dei compiti ad essi affidati, o sui nuovi compiti assegnati (ad esempio, il GdL

**Ingegneria dei tessuti
e terapia cellulare:
linee guida**

"Criteri di assegnazione degli organi" si dovrà occupare anche dell'individuazione dei criteri per l'inclusione dei pazienti nelle varie liste di attesa).

L'enorme progresso delle conoscenze nel campo della biologia cellulare e delle biotecnologie ha consentito, negli ultimi 10 anni, lo sviluppo di tecnologie mirate alla coltivazione e alla ricostruzione *in vitro* di tessuti e ha messo a disposizione della comunità medica nuove possibilità terapeutiche attraverso l'impiego di prodotti che utilizzano cellule ottenute *ex vivo* dallo stesso paziente o da donatore e, in un minor numero di casi, di origine animale.

Queste tecnologie contribuiscono a definire una nuova branca delle scienze biomediche: l'ingegneria dei tessuti. E' opportuno ricordare che i prodotti derivati dall'ingegneria dei tessuti non possono essere definiti come farmaci, né sono assimilabili a trapianti in senso stretto (ad esempio, cuore, rene, cornea, osso, ecc.), né possono essere definiti come tessuti artificiali (ad esempio, protesi valvolari), in quanto sono costituiti da cellule viventi isolate da tessuti, espanse *in vitro*, eventualmente associate a biomateriali con origine e caratteristiche diverse.

Esempi di questi prodotti sono: i lembi di epidermide e di altri epiteli espansi *in vitro*, le colture di condrociti articolari, i sostituti ossei contenenti osteoblasti od osteoprogenitori, le cellule derivate dal pancreas ed inserite in capsule trapiantabili che permettono l'uscita dell'insulina, ma non l'ingresso degli anticorpi.

Nel 1977 la Presidenza del Consiglio dei Ministri, tramite il Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie, ha incaricato un Gruppo di esperti di elaborare linee guida per l'ingegneria dei tessuti e la terapia cellulare. Il documento è stato completato e approvato nell'estate del 1998 dal Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie (Dipartimento per il

coordinamento delle politiche comunitarie - Presidenza del Consiglio dei Ministri) e successivamente integrato da contributi provenienti dalla comunità scientifica italiana e dall'industria.

All'Istituto Superiore di Sanità è stato richiesto di diffondere queste linee guida, che hanno lo scopo di indicare norme di comportamento, valide per tutti gli operatori, con l'obiettivo di:

- impedire l'utilizzo di cellule ottenute a partire da tessuti di pazienti infetti o comunque da soggetti potenzialmente in grado di trasmettere agenti infettivi, quali, ad esempio, virus dell'AIDS e dell'epatite;
- impedire un'impropria manipolazione dei tessuti e delle cellule coltivate che potrebbe causare una contaminazione degli stessi con agenti infettivi;
- garantire che, prima del trapianto su pazienti, sia data una preventiva dimostrazione della sicurezza dei prodotti dell'ingegneria dei tessuti. In tutti i casi in cui una sperimentazione preclinica sia possibile, ne dovrà essere data dimostrazione.

Nel caso di sperimentazione, svolta da qualificate strutture di ricerca e cliniche, che comporti il trapianto di prodotti dell'ingegneria dei tessuti su pazienti, le linee guida prevedono:

- obbligo di accreditamento delle strutture in cui la sperimentazione viene svolta;
- obbligo di notifica, con silenzio assenso, dei protocolli sperimentali e delle procedure prima dell'inizio della sperimentazione;
- obbligo di notifica immediata di eventuali problemi ed inconvenienti che dovessero insorgere nel corso della sperimentazione clinica.

Nel caso di commercializzazione di questi prodotti, sia da parte dell'industria privata, sia da parte di strutture pubbliche, ovvero nel caso di produzione e impiego dei prodotti nell'ambito di un'attività che possa essere considerata di

servizio assistenziale anche se non a fine di lucro, le linee guida prevedono procedure al fine di consentire l'utilizzo per il trattamento di pazienti solo di quei prodotti dell'ingegneria dei tessuti per i quali esista una dimostrazione certa della loro efficacia.

Per quanto concerne cellule geneticamente modificate per un utilizzo in terapia genica, si dovrà fare riferimento non solo alle presenti linee guida, che si riferiscono alle norme da seguire per garantire la sicurezza e la qualità di cellule "estensivamente manipolate" ma, per quanto riguarda i rischi derivati dall'uso dei virus e/o dei vettori utilizzati per modificare geneticamente le cellule, si dovranno seguire anche le indicazioni del Dlvo 91/93 (che recepisce la direttiva 90/219/CE) sull'uso confinato di microorganismi geneticamente modificati, nonché fare riferimento alle "Linee guida per la sicurezza della sperimentazione in terapia genica" elaborate dal Comitato scientifico per i rischi derivanti dall'impiego di agenti biologici della Presidenza del Consiglio.

Per quanto riguarda infine la terapia cellulare, le presenti linee guida intendono integrare, estendere ed approfondire la circolare del Ministero della Sanità del 10 luglio 1997, n. 8 "Sperimentazione clinica dei medicinali" (G.U. del 21 luglio 1997), soprattutto per quanto attiene agli aspetti di sicurezza e di qualità della sperimentazione.

Le linee guida saranno pubblicate sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

***Tumori mammari
in soggetti a rischio genetico***

Il Piano sanitario nazionale 1998-2000 pone l'accento sulla priorità di interventi finalizzati alla prevenzione di tumori e di piani di screening selettivi per la diagnosi precoce e il controllo dei fattori di rischio delle neoplasie a maggiore incidenza nel paese. Tra queste, particolare attenzione è dedicata ai tumori della mammella e alla incentivazione di campagne di sorveglianza rivolte alle donne in età pre- e post-menopausale.

Il carcinoma della mammella (CM) è il tumore più frequentemente diagnosticato nella donna, con una incidenza in Italia di circa 25.000 nuovi casi e 11.000 decessi l'anno, ed una prevalenza di circa 250.000 casi (statistiche del 1992). E' stato anche stimato che, in assenza di altre cause di morte, il rischio cumulativo di tumore mammario nell'intervallo di vita sino a 74 anni sia in media di 6 donne su 100.

Statistiche riportate negli Stati Uniti dimostrano inoltre che il tumore della mammella rappresenta per la donna la seconda causa principale di decesso per cancro e la principale causa di morte per la donna in età compresa tra 40 e 49 anni.

Analogamente ad altri tipi di tumore, il rischio di cancro al seno cresce con l'età. Analisi statistiche riportate in Italia nel 1992 hanno indicato un aumento progressivo del rateo medio di incidenza di CM da circa 18 casi/100.000 donne per anno nella fascia di età 30-34 anni, a 103 casi a 40-44 anni, 146 a 45-49, 166 a 50-69 e 215 a 70-79.

Sebbene a carattere prevalentemente sporadico, il cancro della mammella presenta una forte componente di trasmissione genetica multifattoriale. Infatti, circa il 20-25% dei casi presenta aggregazione nello stesso nucleo familiare, con almeno altri due casi di carcinoma della mammella o di altri organi quali ovaio, prostata e colon-retto. Si valuta che tale aggregazione corrisponda ad un rischio relativo 2-3 volte maggiore per parenti di primo o secondo grado rispetto alla popolazione generale, con notevole riduzione del rischio per parenti più lontane. Si stima inoltre che circa il 5-10% dei casi di cancro della mammella sia riferibile a forme ereditarie, di tipo autosomico dominante. Oltre alla trasmissione verticale e all'aggregazione di casi nello stesso nucleo familiare, il cancro ereditario si può manifestare precocemente (cioè anche prima dei 35-40 anni), spesso sotto forma di tumori bilaterali, con frequente sviluppo di tumori multipli, sia della ghiandola mammaria stessa che di altri organi, in particolare l'ovaio.