



COMMISSIONE DELLE COMUNITA' EUROPEE

Bruxelles, 13.11.1996
COM(96) 582 def.

COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE

Iniziativa europea relativa alle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE)

COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE

Iniziativa europea relativa alle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE)

I Introduzione

1. Da quando le autorità britanniche hanno rivelato, il 20 marzo 1996, che il verificarsi di 9 casi di una nuova variante della malattia di CREUTZFELDT-JACOB, una malattia umana rara, potrebbe essere collegato all'esposizione ad encefalopatia spongiforme bovina (BSE), l'opinione pubblica europea ha iniziato ad interrogarsi sulle possibili conseguenze per la salute umana di questa correlazione.

Attualmente si conoscono 15 casi di malattia di Creutzfeldt-Jacob nella nuova variante: 14 nel Regno Unito ed uno in Francia. Poco si sa dell'agente infettante e delle modalità di trasmissione di queste malattie, il cui esito è sempre fatale e per le quali non esiste terapia.

2. In tale contesto un'iniziativa di ricerca significativa all'interno dell'UE appare imprescindibile. Per questo motivo, nell'aprile 1996, la Commissione ha dato incarico ad un gruppo presieduto dal prof. WEISSMANN di fare il punto dello stato delle conoscenze e di proporre i campi prioritari di ricerca sulla BSE.

Nel giugno 1996, la Commissione ha annunciato la propria intenzione di proporre un piano d'azione di ricerca sull'encefalopatia spongiforme bovina e subacuta, intenzione che ha ribadito alla riunione del Consiglio "Ricerca" del 7 ottobre 1996, segnalando l'esigenza di ulteriori fondi.

Nella stessa occasione il Consiglio ha invitato la Commissione a potenziare le sue attività di ricerca su BSE e malattie correlate e a presentare una comunicazione al prossimo Consiglio "Ricerca", previsto per il 5 dicembre. La presente comunicazione risponde appunto a tale invito e contiene un piano d'azione in allegato.

II. Ricerche e finanziamenti necessari

1. Il 16 ottobre è apparsa la relazione del gruppo presieduto dal prof. WEISSMANN, che consiste in un'analisi approfondita delle attuali esigenze di ricerca su BSE e malattie correlate. Essa individua numerosi quesiti (16 in totale) che necessitano una risposta, sia sul piano pratico che su quello della ricerca di base: ciascun quesito tocca in generale numerosi campi di ricerca.

2. Sulla base della relazione WEISSMANN, la ricerca che deve essere effettuata per BSE e malattie correlate si articola in cinque aree (vedi tabella 1 del piano d'azione):

- ricerca clinica ed epidemiologica sulle encefalopatie spongiformi;
- agente infettante e sue modalità di trasmissione;
- diagnosi delle encefalopatie spongiformi;
- valutazione del rischio di encefalopatia spongiforme;
- terapia e prevenzione delle encefalopatie spongiformi;

All'interno di queste aree sono stati individuati 24 settori di ricerca; data la complessità dell'argomento, sono spesso necessari numerosi progetti di ricerca per ciascun settore.

3. Da un'attenta analisi delle cifre, la Commissione ha concluso che è necessario un finanziamento di 45,7 milioni di ECU (tabella 1 del piano d'azione), ai quali si aggiungono 5 milioni di ECU per il coordinamento (tabella 2 del piano d'azione), ovvero 50,7 milioni di ECU in totale.

Si tratta di un fabbisogno minimo, sia in termini di quantità della ricerca prioritaria sia in termini di costi globali.

L'analisi non può sorprendere se si pensa che un progetto di ricerca serio in questi settori costa almeno 1 milione di ECU, se non di più. Per esempio, lo sviluppo ed il perfezionamento dei test diagnostici essenziali e lo studio delle modalità di trasmissione sono estremamente dispendiosi (7,6 e 4,5 milioni di ECU rispettivamente).

Si avverte inoltre l'esigenza di un maggiore coordinamento delle attività di ricerca sulle ES trasmissibili dei vari Stati membri: la cifra di 5 milioni di ECU può apparire elevata a paragone della struttura ultraleggera solitamente usata in materia di ricerca. In questo caso, tuttavia, si tratta di un coordinamento

particolarmente accurato, tendente ad armonizzare la raccolta di dati ed i criteri diagnostici che permettono di rivelare e riconoscere queste malattie. A tal fine la creazione di basi di dati e l'organizzazione di programmi di formazione risulta fondamentale e inevitabilmente costosa.

III Finanziamenti

1. Il finanziamento dei progetti di ricerca sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili può essere effettuato esclusivamente nell'ambito dei tre programmi specifici sulle "scienze della vita", BIOMED, BIOTECH e FAIR. Le decisioni del Consiglio relativamente a questi programmi specifici indicano, all'interno del finanziamento globale di ciascuno (o "somma stimata necessaria"), una suddivisione a grandi linee dei settori: solo in alcuni di essi si possono inserire in modo significativo progetti di ricerca sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili:

- BIOMED 2: Settore 3: "Ricerca sul cervello"
 Settore 4.2: "Ricerca su AIDS, tubercolosi ed altre
 malattie infettive"

- BIOTECH 2: Settore 4: "Comunicazione cellulare nel settore delle
 neuroscienze"

- FAIR¹: Sottosettore "Salute animale", uno dei 22 sottosettori
 del settore 4 "Agricoltura, silvicoltura e sviluppo
 rurale".

Nella sessione del Consiglio "Ricerca" del 7 ottobre, numerose delegazioni hanno escluso la possibilità di modificare, a causa della BSE, la suddivisione in programmi specifici dell'attuale pacchetto finanziario del programma-quadro o anche l'attuale suddivisione in settori dei programmi sulle "scienze della vita". Per questo motivo non è politicamente possibile procedere ad una redistribuzione di fondi a favore della ricerca sull'encefalopatia spongiforme trasmissibile:

- né tra programmi specifici, in quanto ciò comporterebbe un finanziamento globale (somma stimata necessaria) per i programmi di "scienze della vita" sproporzionato rispetto alla sottoutilizzazione di altri programmi specifici;

¹ Potrebbero essere marginalmente coinvolti il sottosettore 3.4 "Scienze generali dell'alimentazione" ed il sottosettore 4.2 "Politica di qualità".

- né tra i settori che fanno parte dei programmi specifici di "scienze della vita".

L'unica redistribuzione eventualmente concepibile è tra i settori dei programmi delle "scienze della vita" che hanno a che fare con la ricerca sulle ES trasmissibili.

2. Per procurare i 50,7 milioni di ECU necessari al piano d'azione, esistono tre possibilità complementari (vedi tabella 1 del piano d'azione):

2.1 Progetti di ricerca sull'ES trasmissibile attualmente finanziati o in via di finanziamento

Si tratta in tutto di 5,9 milioni di ECU, di cui 1,5 già stanziati nel primo invito a presentare proposte per BIOMED, e 2,4 e 2 milioni di ECU che stanno per essere stanziati negli inviti BIOMED e FAIR, con rispettive scadenze il 17 giugno ed il 20 settembre 1996.

2.2 Redistribuzione all'interno dei settori dei programmi BIOMED, BIOTECH e FAIR attinenti alle ES trasmissibili.

La somma totale che è possibile redistribuire ammonta a 9,8 milioni di ECU (8,8 milioni per FAIR, 1 milione per BIOTECH).

La situazione all'interno di ciascun'area attinente alle ES trasmissibili è la seguente:

- **BIOMED 2**

Il secondo invito a presentare proposte, con scadenza il 17 giugno, sfruttava gli ultimi stanziamenti per il settore 3 (18,5 milioni di ECU) e 4.2 (12,4 milioni di ECU). Nell'ambito del settore 3 sono pervenute molte proposte sulle ES trasmissibili, alcune delle quali sono state selezionate per un finanziamento di circa 2,4 milioni di ECU (vedi punto 2.1).

Il terzo ed ultimo invito a presentare proposte è stato lanciato il 15 settembre e non contempla nessuno dei settori pertinenti, in quanto tutti gli stanziamenti sono stati utilizzati (vedi sopra).

- **BIOTECH 2**

Il terzo invito a presentare proposte, con scadenza il 18 ottobre, non contempla il settore 4.

Il quarto ed ultimo invito sarà lanciato il 15 giugno 1997 ed utilizzerà gli stanziamenti per il settore 4 (4,9 milioni di ECU). Di questa somma, si prevede di utilizzare per le ES trasmissibili 1 milione di ECU, ovvero circa il 20% del finanziamento del settore.

- **FAIR**

La salute animale, argomento di rilevanza per le ES trasmissibili, è solo uno dei 22 sottosectori del settore 4: ne consegue che per il 1997 rimangano solo 12 milioni di ECU per i settori relativi alla zootecnia, che vanno ripartiti anche su altre importanti malattie animali (salmonellosi, idrofobia, afta epizootica, mal rossino), alcune delle quali si trasmettono all'uomo. In questa situazione è improbabile che si possa effettuare una redistribuzione a favore della BSE di più di 8,8 milioni di ECU, ovvero del 15% del settore 4² e del 75% della ricerca sulla salute animale.

Conformemente al programma di lavoro, si prevede di lanciare un invito a presentare proposte nell'ambito di FAIR il 15 dicembre. Contemporaneamente, la Commissione intende lanciare un altro invito a presentare proposte nell'ambito del FAIR, ma specifico per la BSE, utilizzando gli 8,8 milioni di ECU. È però chiaro fin d'ora che tutte le ridistribuzioni possibili all'interno del programma FAIR non bastano a coprire il fabbisogno finanziario o i temi dei progetti, per quanto limitati alla salute animale, che potrebbero essere finanziati.

2.3 Finanziamento complementare

Per far fronte al fabbisogno minimo di 50 milioni di ECU individuato dalla relazione WEISSMANN, è quindi necessario un finanziamento di 35 milioni di ECU in più rispetto agli attuali fondi globali del programma-quadro, da destinare ai tre programmi specifici delle scienze della vita.

Questi 35 milioni sarebbero attribuiti in funzione degli argomenti dei settori di ricerca (cfr. tabella 1 del piano d'azione) e suddivisi come segue:

- 16 milioni di ECU per BIOMED
- 7,5 milioni di ECU per BIOTECH
- 11,5 milioni di ECU per FAIR

² Potrebbe essere marginalmente coinvolto il sottosettore 3.4 "Scienze generali dell'alimentazione".

IV Conclusioni

1. Parallelamente alla presente comunicazione, la Commissione ha adottato una comunicazione sugli orientamenti di un'eventuale proposta modificata di finanziamento complementare del Quarto programma-quadro di ricerca e sviluppo tecnologico. Tali orientamenti propongono di accantonare 35 milioni di ECU per la ricerca sulla BSE.

Una volta che il Consiglio ed il Parlamento abbiano adottato una posizione politica comune relativa ad un finanziamento complementare che preveda una notevole somma straordinaria destinata alla ricerca sull'ES trasmissibile, la Commissione potrà lanciare, in virtù dei suoi poteri, un invito a presentare proposte congiunto per i tre programmi di scienze della vita.

L'UE sarebbe così messa in condizione di andare rapidamente incontro alle aspettative dei cittadini europei, mettendo in atto le raccomandazioni della relazione WEISSMANN con un ambizioso piano d'azione.

2. In conclusione, la Commissione informa il Consiglio ed il Parlamento europeo della sua intenzione di varare il piano d'azione sulla ricerca sull'ES trasmissibile allegato alla presente comunicazione, che comporta un costo totale pari a 50,7 milioni di ECU, 35 dei quali da finanziarsi ex novo.

Tale nuovo finanziamento proverrà dal complemento finanziario al Quarto programma quadro di ricerca e sviluppo, relativamente al quale è in atto presso la Commissione l'elaborazione di una seconda proposta, che sarà sottoposta al parere del Consiglio e del Parlamento europeo.

Iniziativa europea in materia di encefalopatia spongiforme bovina
ed encefalopatie spongiformi subacute

INDICE

1. Introduzione
 2. Le necessità
 3. Attuali attività di ricerca nel campo dell'encefalopatia spongiforme a livello comunitario e nazionale
 4. Raccomandazione del gruppo Weissmann nel contesto delle attività di ricerca correnti
 - 4.1 Aspetti pratici
 - 4.2 Ricerca di base sulle malattie da prioni
 5. Piano di azione per attività future
 - 5.1 Coordinamento delle attività fra gli Stati membri
 - 5.2 Invito specifico a presentare proposte
 6. Fissazione delle priorità e disposizioni finanziarie
 - 6.1 Costi totali stimati e stanziamenti complementari necessarie per lanciare l'invito e presentare proposte
 - 6.2 Costi totali stimati e stanziamenti complementari necessarie per la coordinamento delle attività fra gli Stati membri
- ALLEGATI: Tabella 1
 Tabella 2
 Allegato 1

1. Introduzione

Le encefalopatie spongiformi (ES) sono un gruppo di malattie neurodegenerative trasmissibili e fatali dell'uomo (ad es. Kuru, malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD), sindrome di Gerstmann Sträussler-Scheinker (GSS)) e degli animali (ad es. scrapie, encefalopatia spongiforme bovina (BSE)).

Queste malattie sono diventate un campo di ricerca sempre più importante, sia per la singolare biologia che le caratterizza che per la recente insorgenza dell'epidemia della malattia da prioni negli animali, che ha suscitato legittime ansie nella popolazione rispetto a un rischio per la salute umana derivante dal consumo di tessuti infetti.

La recente identificazione da parte dell'Ente nazionale di sorveglianza della malattia di Creutzfeldt-Jakob (Edimburgo, Regno Unito), che coordina la rete europea di sorveglianza epidemiologica finanziata dal Programma specifico di ricerca e sviluppo tecnologico nel settore della medicina e della sanità della Comunità Europea (BIOMED), di una variante clinicopatologica apparentemente nuova della malattia di Creutzfeldt-Jakob in 15 adolescenti e giovani, ha sollevato nuove preoccupazioni sulla trasmissione dell'agente della BSE all'uomo per contagio diretto attraverso gli alimenti.

2. Le esigenze del settore

Nonostante la ricerca clinica e di base condotta in materia, non è stato possibile identificare la natura dell'agente, e molti fattori nell'epidemiologia delle ES restano inspiegati. È pertanto essenziale concentrare e stimolare gli sforzi di ricerca a livello comunitario e mobilitare nuovi gruppi di ricerca, in modo da ottenere una massa critica.

La necessità di intensificare l'attività di ricerca per rispondere a molte delle questioni ancora in sospeso in rapporto alla BSE è stata sottolineata dal consiglio Agricoltura dell'1-3 aprile 1996. Analogamente, nell'incontro del maggio 1996, il consiglio Sanità ha concluso che la BSE costituisce un problema di sanità pubblica e che pertanto vanno adottate tutte le misure appropriate per eliminare il rischio di possibile trasmissione della malattia. Infine, in sede di consiglio Ricerca riunitosi nell'ottobre 1996, i ministri competenti hanno sottolineato l'esigenza di incrementare la cooperazione e il coordinamento dei lavori di ricerca, esortando la Commissione a potenziare le attività di ricerca in questo campo, sia per quanto riguarda la biologia, tanto di base che applicata, che per la salute umana ed animale, nonché gli aspetti diagnostici.

Tali lavori della Commissione, che possono essere definiti un "piano d'azione", verranno realizzati essenzialmente grazie al coordinamento delle azioni degli Stati membri e ad un invito specifico a presentare proposte.

Il piano di azione dovrebbe identificare le necessità più urgenti per quanto riguarda le priorità di ricerca e le voci di bilancio, su base delle esperienze più recenti, e tenendo in considerazione le raccomandazioni del Rapporto Weissmann e del Comitato scientifico multidisciplinare. Dovrà inoltre considerare le attività di ricerca della Comunità attualmente in corso, compreso quanto pervenuto nel contesto degli ultimi inviti a presentare proposte dei programmi BIOMED e FAIR nonché i lavori in corso e in fase di progetto negli Stati membri.

3. Attuali ricerche nel campo dell'encefalopatia spongiforme a livello comunitario e nazionale

La ricerca sulla ES è stata finanziata dall'UE fin dal 1990. In quell'anno allo scopo di fornire una pronta risposta alle necessità più urgenti, fu lanciata una procedura di emergenza; venne stanziato 1 milione di ECU per tre progetti specifici che, secondo il Comitato scientifico veterinario coprivano i settori di ricerca essenziali in materia.

I progetti erano realizzati nell'ambito del programma R/S nel campo della competitività dell'agricoltura e della gestione delle risorse agricole (1989-1993, CAMAR, un programma specifico del Secondo programma quadro) e riguardavano l'isolamento e l'identificazione dell'agente infettivo, l'epidemiologia della BSE nei bovini, effettuata esaminandone i tessuti cerebrali, previa negatività della diagnosi della rabbia, nonché la valutazione dei sistemi europei di trasformazione delle carcasse negli impianti di fusione, per determinarne l'efficacia contro gli agenti della scrapie e della BSE.

Nel 1991 è stato finanziato un altro progetto, inteso a valutare le alterazioni della proteina del prione come meccanismo patogeno alla BSE e patologie correlate.

La Commissione si è inoltre occupata dell'organizzazione e del finanziamento delle seguenti iniziative e seminari:

- Nel 1990 è stato organizzato un seminario sulle "Encefalopatie spongiformi subacute". All'incontro hanno preso parte scienziati di 18 paesi, rappresentanti dell'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) e dell'Office International des Epizooties (OIE - Organizzazione internazionale delle epizootie). Gli atti del seminario, il primo testo autorevole sulla BSE, sono stati pubblicati per la Commissione dalla Kluwer Academic Publishers.
- Analogamente, nel 1991 a Londra si è svolto un seminario sull'argomento "Malattie da prioni nell'uomo e negli animali", al quale hanno partecipato oltre 100 persone, provenienti dagli Stati membri e da paesi terzi.
- Inoltre, due seminari sulla diagnosi sono stati organizzati congiuntamente dalla Commissione europea e dal Laboratorio centrale veterinario del Regno Unito nel 1990 (16-20 luglio, "Seminario CEE sulla diagnosi della BSE") e nel 1991 (8-11 aprile, "Seminario sulla diagnosi dell'encefalopatia spongiforme").

Questo impegno è stato poi potenziato con l'adozione del Terzo programma quadro (1990-1994) per la ricerca e lo sviluppo tecnologico, che ha fornito le basi per affrontare a livello europeo la ricerca sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili. La ricerca in materia è stata considerata una priorità all'interno di molti programmi di ricerca della Comunità Europea, e segnatamente:

- * Il Programma specifico per l'agricoltura e l'industria agroalimentare, compresa la pesca (1990-1994, AIR), che ha appoggiato un progetto inteso ad identificare la natura dell'agente della BSE;
- * Il Programma specifico di ricerca e sviluppo tecnologico nel settore della biomedicina e della sanità (1990-1994, BIOMED 1), che ha appoggiato l'istituzione di una rete di sorveglianza epidemiologica della malattia di Creutzfeldt-Jakob (finanziata in un primo tempo, nel 1990, dalla DG VI su base del preesistente progetto EURODEM), e lo sviluppo di criteri armonizzati per la diagnosi neuropatologica della CJD e delle correlate encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo;
- * Il programma specifico di ricerca e sviluppo tecnologico nel campo della biotecnologia (1990-1994, BIOTECH 1), che ha appoggiato un progetto di studio dei meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi della BSE e dei disturbi neurodegenerativi ad essa collegati, sviluppando adeguati modelli sperimentali animali.

La rete di sorveglianza epidemiologica della CJD è, attualmente, l'unica struttura esistente in grado di fornire una valutazione sistematica dell'incidenza e della distribuzione geografica di questa malattia nei cinque paesi interessati. Nella sua ultima riunione (20 maggio 1996) il Consiglio sanità ha proposto che tale struttura venga assunta a modello per la sorveglianza della CJD in tutti gli Stati membri.

Nel settembre 1993, la Commissione ha organizzato una consultazione sulla BSE, con il Comitato scientifico veterinario della Comunità Europea e gli scienziati impegnati nella ricerca in questo campo, per valutare le informazioni scientifiche disponibili. Ne ha pubblicato gli atti, con il titolo "Encefalopatie spongiformi trasmissibili".

Nel 1994, il Comitato scientifico veterinario ha presentato una relazione contenente la descrizione dei protocolli per la diagnosi di laboratorio e la conferma della BSE e della scrapie. Tale relazione è stata realizzata di concerto con tutti i principali laboratori di ricerca della Comunità alla punta nel settore, e con vari laboratori di paesi terzi.

Con l'adozione del Quarto programma quadro per l'R/D (1994-1998), nei programmi di ricerca della Comunità europea (BIOMED, BIOTECH, FAIR) si è ulteriormente potenziato lo studio delle malattie da prioni; è stato pertanto possibile affrontarlo con diverse metodologie e prospettive. Il risultato è stato lo stanziamento di fondi per tre ulteriori progetti nel primo invito a presentare proposte del programma BIOMED 2. Il principale riguarda l'uso di modelli animali per affrontare la tematica della trasmissione tra specie diverse e per valutare l'efficacia della barriera tra le specie per limitare la trasmissione della BSE all'uomo.

Sebbene le risorse disponibili siano limitate, il secondo invito a presentare proposte del programma BIOMED 2, che scadeva il 17 giugno 1996, consentirà di appoggiare alcune proposte in materia.

Negli Stati membri e nei paesi associati, la ricerca nel campo delle ES è stata affrontata su due piani:

- Ricerca clinica e sorveglianza delle ES umane.
- Biologia di base delle ES umane e animali.

Un panorama dei lavori avviati a livello nazionale in materia è presentato nell'allegato 1. Trattasi di un testo, non esauriente, compilato in base alle informazioni fornite in sede di riunione dei direttori generali per la ricerca degli Stati membri (svoltasi a Bruxelles nel giugno 1996) intesa allo scambio di informazioni sulle attività intraprese nel campo delle ES ed al consolidamento della cooperazione e del coordinamento, nonché in base alle relazioni presentate nell'ultima riunione dell'Office International des Epizooties (OIE), svoltasi a Parigi l'8-10 ottobre 1996.

Le azioni comunitarie hanno schiuso la possibilità di potenziare il sistema di sorveglianza per la CJD e le malattie connesse nei paesi colpiti, consentendo di paragonare la situazione dei singoli paesi e di sviluppare procedure armonizzate per l'identificazione e la caratterizzazione della/e malattia/e.

Tale sistema potrebbe costituire una base per lo sviluppo di protocolli di riferimento per l'identificazione e la sorveglianza della malattia in tutti gli Stati membri.

4. Raccomandazione del gruppo Weissmann nel contesto delle attività di ricerca in corso

Il Rapporto Weissmann presenta un'approfondita analisi delle esigenze in materia di ricerca sulla BSE ed affronta due tematiche diverse: gli aspetti pratici della BSE e la ricerca di base sulle malattie da prioni.

4.1 Gli aspetti pratici, che comprendono la seguente questione:

4.1.1 La BSE è stata trasmessa all'uomo mediante alimenti?

La comparsa, a partire dal 1996, di una variante clinicopatologica apparentemente nuova della malattia di Creutzfeldt-Jakob in quindici adolescenti e giovani (14 nel Regno Unito, 1 in Francia) ha sollevato il timore della possibile trasmissione dell'agente della BSE all'uomo attraverso l'assunzione di alimenti.

Le prove a sostegno di tale tesi si basano sul fatto che l'agente della BSE può essere trasmesso sperimentalmente per contagio diretto attraverso gli alimenti a topi, visoni, bovini, caprini e ovini; le caratteristiche specifiche dei ceppi dell'agente della BSE non risultano alterate dopo il passaggio su varie specie, quali pecora, suino, capra o topo, diversamente da quanto accade per l'agente della scrapie dopo analogo trattamento.

Tuttavia, allo stadio attuale delle conoscenze è impossibile trarre conclusioni definitive in materia.

Per far luce sulla questione vengono proposti vari approcci sperimentali:

- "Confronto dei ceppi dell'agente patogeno provenienti da pazienti affetti dalla variante della CJD con ceppi di BSE, CJD "normale", sindrome di GSS e FFI (insonnia familiare fatale)" (Tabella 1, punto 1.1). Alcuni di questi esperimenti sono già stati avviati nel Regno Unito; saranno appoggiati dai lavori di ricerca della Comunità, ma dovrebbero essere intensificati.
- "Estensione del programma di sorveglianza della CJD" (tabella 1, punto 1.2). Dal 1990 è in corso un programma europeo di sorveglianza della CJD, che ha contribuito all'identificazione della nuova variante della patologia. Tale iniziativa dovrebbe essere potenziata in modo da comprendere tutti gli Stati membri e garantire l'identificazione, a livello europeo, di tutti i casi di CJD che possano corrispondere alla nuova variante della malattia, il consolidamento dell'analisi epidemiologica dei dati e l'identificazione di tutti gli strumenti epidemiologici che possono essere necessari per valutare con ragionevole sicurezza il rischio di trasmissione;
- "Trasmissione sperimentale della BSE ai primati mediante contagio diretto attraverso gli alimenti". Tale approccio non è stato ancora seguito, ma è considerato il modo migliore per rispondere alla domanda di cui sopra" (Tabella 1, punto 4.1).

4.1.2 Valutazione del rischio correlato al consumo di prodotti derivati dai bovini

"La valutazione del rischio di trasmissione della BSE all'uomo, in funzione dell'incidenza della BSE nella popolazione bovina e del consumo di prodotti derivati dai bovini è una delle questioni più importanti da risolvere. Per poter valutare adeguatamente il rischio, è necessario procedere a:"

- "Estensione del programma di sorveglianza della BSE a tutti gli Stati membri, stabilendo criteri standardizzati ampi e affidabili per il rilevamento e la caratterizzazione della BSE". Tale iniziativa permetterà di ottenere cifre precise sull'incidenza della malattia nei diversi Stati membri (Tabella 1, punto 4.2);
- "Determinazione dell'incidenza della malattia allo stadio preclinico nei bovini", in modo da ottenere cifre sul numero di animali attualmente asintomatici che presentano l'agente infettivo nel sistema nervoso (Tabella 1, punto 4.3);
- "Determinazione del titolo di infettività del tessuto cerebrale, del midollo spinale e degli altri tessuti dei bovini affetti da BSE prima e dopo la manifestazione della malattia allo stadio clinico" (Tabella 1, punto 4.4);
- "Determinazione del livello di contaminazione della carne per contatto con tessuti cerebrali/midollo spinale dopo le procedure standard di macellazione" (Tabella 1, punto 4.6);
- "Determinazione della risposta alla somministrazione per via orale ed intracerebrale dell'agente della BSE ai primati e dell'eventuale effetto cumulativo di un dosaggio multiplo" (Tabella 1, punto 4.7);
- "Determinazione dell'utilizzo delle frattaglie nei diversi prodotti destinati all'alimentazione umana prima del divieto, nonché del consumo di tali prodotti per gruppi di età e in base a criteri socioeconomici" (Tabella 1, punto 4.5);

La ricerca sulla valutazione del rischio in rapporto al consumo di prodotti derivati dai bovini e sulle modalità di trasmissione non è stata finora finanziata da alcun programma di ricerca della Comunità. Tale importante area di ricerca potrebbe essere affrontata soprattutto nel programma FAIR, ma anche nel BIOMED.

4.1.3 Determinazione della possibile patogenicità dei prodotti derivati da bovini affetti da BSE, escluse le frattaglie (Tabella 1, punto 4.4)

Attualmente sono risultati contagiosi i tessuti cerebrali, oculari ed il midollo spinale dei bovini affetti dalla malattia, nonché la parete intestinale dei vitelli infettati sperimentalmente con cervello di bovini affetti da BSE.

I test disponibili per l'individuazione del grado di patogenicità non sono peraltro molto sensibili. È pertanto essenziale:

- "realizzare test di individuazione per esaminare tutti i prodotti che entrano nella catena alimentare

umana (tessuto muscolare, latte, formaggio, sangue) e usati nei prodotti farmaceutici (gelatina, collagene ecc.)"

4.1.4 Valutazione del di rischio di trasmissione materna della BSE nei bovini (Tabella 1, punto 4.8)

- " Tramite test sensibili determinare il titolo di infettività di placenta, sangue, colostro, latte ed escrementi dei bovini affetti da BSE "

Studi di trasmissione su un'ampia gamma di tessuti isolati da individui affetti di BSE confermata sono già stati eseguiti nel Regno Unito usando topi come modello per il dosaggio biologico. Tutti i risultati ottenuti fino ad ora sono negativi. L'obiettivo ora è di ripetere tali studi utilizzando un dosaggio più elevato.

4.1.5 La BSE ha avuto origine nei bovini ed è stata trasmessa recentemente agli ovini? (Tabella 1, punto 4.1)

Per affrontare la questione sarebbe necessario:

- "estendere la sorveglianza della scrapie ovina nel Regno Unito";
- "esaminare l'agente infettivo isolato da tessuti di ovini che hanno contratto recentemente la scrapie, confrontandolo con i ceppi precedenti";
- "alimentare i bovini con cervello di ovini affetti da scrapie, controllando quindi la comparsa di fenomeni patologici di tipo BSE"

4.1.6 La BSE può essere trasmessa con gli alimenti ai suini e al pollame? (Tabella 1, punto 4.1)

L'inoculazione intracerebrale dei suini con l'agente della BSE causa comparsa dell'infezione. La trasmissibilità per via alimentare della BSE dal cervello di bovini affetti dalla malattia ai suini è in esame nel Regno Unito. L'inoculazione intracerebrale del pollame con BSE ha dato invece finora esito negativo.

Sarebbe interessante determinare se si verifichi la trasmissione da suino a suino, in particolare per contagio diretto attraverso gli alimenti. Pertanto si propone di:

- "inoculare estratto di cervello di suini infettati sperimentalmente con BSE ad altri suini, per via orale e parenterale "

4.1.7 Ricerca diagnostica (Tabella 1, punto 3.2)

"Non esiste per il momento un metodo rapido, specifico e sensibile per individuare le ES umane e animali, salvo l'analisi del tessuto del sistema nervoso centrale (SNC), per individuare la presenza dell'agente infettante". Pertanto si propone di:

- "sviluppare un test sensibile su topi transgenici portatori di transgeni di bovino o geni codificanti per la PrP chimera bovino/topo"
- "ricercare marker possibili"
- "ricercare la presenza di PrP^{SC} nelle tonsille e nella milza umane"
- "finanziare un'azione su larga scala per comprovare la presenza di infezione da BSE nei vitelli"

I test dell'infettività nei vitelli (allo stadio attuale si tratta del test più sensibile della BSE) vengono attualmente eseguiti su larga scala dal ministero dell'agricoltura, della pesca e dell'alimentazione del Regno Unito. Anche i dosaggi biologici nei topi sono sensibili, ma potrebbero non consentire di individuare un titolo infettante inferiore

Lo sviluppo della diagnostica deve appoggiarsi sulla ricerca di base sull'agente infettivo.

4.1.8 Inattivazione dell'agente della BSE in diverse condizioni (Tabella 1, punto 5.1)

- "Determinare la cinetica di inattivazione della patogenicità dell'agente nelle attuali procedure industriali e ricercare altre procedure".
Ciò permetterà di determinare l'efficacia dell'inattivazione dell'agente della BSE nelle procedure utilizzate nelle industrie alimentare e farmaceutica.

Studi industriali sono stati eseguiti sull'inattivazione (ad esempio per la gelatina), ma andrebbero ulteriormente convalidati nell'ambito del programma FAIR. Nel corso del 1996 sono pervenuti risultati provvisori di uno studio sull'inattivazione della BSE e della scrapie nei processi di trasformazione delle carcasse negli impianti di fusione (nel contesto del programma CAMAR).

4.1.9 Ricerca terapeutica (Tabella 1, punto 5.2)

Attualmente non esistono terapie. Possibili approcci all'ulteriore ricerca in questo campo potrebbero comprendere:

- "inibizione specifica della sintesi della PrP^C"
- prevenzione della conversione della PrP^C nella forma patologica PrP^{SC}

Nessun programma di ricerca della Comunità affronta tale problema. I lavori dovrebbero basarsi sulla ricerca fondamentale che identificherà l'agente infettante e ne determinerà la natura.

4.1.10 È possibile ottenere ceppi di bovini e ovini resistenti alla BSE? Sarebbero utili all'atto pratico? (Tabella 1, punto 5.3)

È stato dimostrato che l'inattivazione del gene della proteina del prione (PrP) non ha effetti nocivi di rilievo sul topo e conferisce protezione totale contro la malattia. È necessario eseguire ulteriori ricerche intese a:

- "determinare se gli ovini privi della proteina del prione siano vitali e resistenti alla scrapie";
- sviluppare metodi per ottenere ceppi di bovini privi di PrP.

I bovini transgenici privi della proteina del prione potrebbero essere di utilizzo pratico nell'industria farmaceutica.

4.2 Ricerca di base sulle malattie da prioni

Le seguenti questioni meritano ulteriore approfondimento:

4.2.1 Natura dell'agente infettivo

L'esatta natura dell'agente infettivo non è ancora compresa appieno. È necessario intensificare le ricerche al fine di:

- "isolare l'agente infettivo dal tessuto cerebrale dei bovini affetti da BSE ed analizzarlo" (Tabella 1, punto 2.1)
- "Identificare la struttura tridimensionale sia della PrP^C che della PrP^{SC}" (Tabella 1, punto 2.4)

Vari programmi di ricerca della Comunità stanno attualmente affrontando questa tematica.

4.2.2 Replicazione dell'agente

Allo scopo di valutare la questione, si propongono i seguenti approcci:

- "Determinare se la PrP^C possa essere convertita nell'agente infettivo in vitro" (Tabella 1, punto 2.4)
- "Determinare quali altri componenti (recettori? ecc.) siano necessari per la diffusione dell'agente infettivo" (Tabella 1, punto 2.2)

4.2.3 Patogenesi (Tabella 1, punto 2.2)

La patogenesi della malattia non è ancora chiara. È necessario effettuare ulteriori ricerche per comprendere con precisione i determinanti della patogenicità, individuando le cellule ed i tessuti in grado di replicare l'agente infettivo nonché i requisiti biochimici che devono essere presenti affinché il processo abbia luogo.

Per quanto riguarda la patogenesi delle ES, a livello comunitario un progetto di ricerca, inteso a valutare il ruolo della proteina del prione nell'attivazione delle cellule gliali come primo meccanismo nella sequenza di eventi che conducono alla neurodegenerazione finale, è finanziato a livello comunitario o nel contesto del programma BIOMED 2.

4.2.4 Diffusione dell'agente patogeno (Tabella 1, punto 2.2)

Sono necessarie ulteriori ricerche sulla questione della diffusione dell'agente nell'organismo, allo scopo di:

- "determinare la sede esatta e le modalità di penetrazione nell'organismo dopo l'ingestione"
- "determinare le modalità del passaggio dalla periferia al sistema nervoso centrale e viceversa"

4.2.5 Ricerca su diversi ceppi dell'agente (Tabella 1, punto 2.3)

Sono necessarie ulteriori ricerche intese a:

- "individuare quale caratteristica molecolare dell'agente infettivo determini la specificità del ceppo"

I meccanismi della replicazione dei prioni e le caratteristiche della specificità dei ceppi sono in parte allo studio nel contesto di un progetto di ricerca della Comunità che si inserisce nel programma BIOMED 2.

4.2.6 Vulnerabilità dell'ospite all'agente patogeno (Tabella 1, punto 2.6)

Le ricerche in materia hanno lo scopo di:

- "identificare i fattori genetici coadiuvanti per lo sviluppo dell'infezione e determinare il tempo di incubazione"
- "determinare quali fattori, oltre alla sequenza della PrP, determinino la barriera tra le specie"

L'identificazione dei fattori genetici che potrebbero contribuire a fungere da fattori coadiuvanti nell'infezione è allo studio nel contesto di un progetto di ricerca della Comunità che si inserisce nel programma BIOMED 2.

4.2.7 Funzione naturale della PrP (Tabella 1, punto 2.4)

Attualmente la sua funzione è sconosciuta. È necessario proseguire le ricerche per capire le funzioni fisiologiche di tale proteina e definire cosa accada in sua assenza.

5. Programma di azione

Il programma è stato stabilito su base delle raccomandazioni del Rapporto Weissmann e del Comitato scientifico multidisciplinare, nonché dell'analisi delle ricerche in corso a livello nazionale e comunitario. Comprenderà due settori:

- il coordinamento dei lavori degli Stati membri;
- un invito specifico a presentare proposte, allo scopo di creare una massa critica, riunendo i migliori centri di ricerca d'Europa.

5.1 Il coordinamento delle attività fra gli Stati membri (cfr. tabella 2)

L'armonizzazione delle indagini epidemiologiche e dei criteri diagnostici per l'individuazione e l'identificazione della/e malattia/e all'interno degli Stati membri è essenziale per ottenere dati collazionabili.

Il coordinamento dei lavori negli Stati membri dovrebbe pertanto garantire essenzialmente:

- a) procedure standardizzate per la definizione del caso, ai fini della raccolta ed analisi dei dati e della diffusione delle informazioni, per garantire un'adeguata sorveglianza;
- b) procedure armonizzate per il rilevamento e la diagnosi precoce della malattia;
- c) continuo aggiornamento e diffusione delle conoscenze scientifiche in materia;
- d) diffusione sistematica e rapida dei dati;
- e) attivazione di un sistema di allarme in caso di sviluppi cruciali;
- f) scambi e mobilità, anche per quanto concerne la formazione del personale di ricerca;
- g) inventario sistematicamente aggiornato dei progressi e dei programmi di ricerca nazionali;
- h) istituzione di procedure armonizzate e di un controllo qualitativo dei metodi diagnostici per le ES umane ed animali.

A tal fine è necessario promuovere il coordinamento dei centri nazionali specializzati nelle ES, che dovranno costituire una rete di ricerca intesa a:

- istituire ed applicare criteri armonizzati per la raccolta e la valutazione dei dati, la definizione dei casi e la classificazione della/e malattia/e;
- sviluppare un sistema di comunicazione efficace per via informatica;
- procedere a scambi di personale.

I partecipanti dovrebbero armonizzare e condividere le risorse ed i servizi scientifici e tecnici forniti da ogni centro autorizzato. La rete dovrebbe avere un approccio orientato all'utente, garantendo ai ricercatori europei la distribuzione regolare e l'accesso sistematico alle informazioni rilevanti ed alla formazione.

Un tale coordinamento con gli Stati membri sarà necessario un input attivo dei Comitati competenti per i programmi.

5.2 Invito specifico a presentare proposte

Sono stati identificati i seguenti settori di ricerca (cfr. tabella 1, punto 7.1 della scheda finanziaria)

5.2.1 Epidemiologia, clinica ed indagini sociologica in materia di ES umane (cfr. Tabella 1, punto 1)

L'analisi sistematica dell'incidenza, delle caratteristiche cliniche e dei fattori di rischio per le malattie di tipo della CJD nei paesi europei sarà probabilmente cruciale per la valutazione di ogni modifica dell'incidenza della/e malattia/e.

È pertanto necessario potenziare e sviluppare ulteriormente la sorveglianza epidemiologica della CJD e delle malattie correlate, allo scopo di procedere:

- 1.1 al confronto dei ceppi dell'agente patogeno provenienti da pazienti affetti dalla variante della CJD con ceppi di BSE, della CJD "normale", della sindrome della GSS e dalla FFI (insonnia familiare fatale)
- 1.2 alla valutazione dell'incidenza (ivi compreso il riesame di casi di CJD precedentemente diagnosticati), della distribuzione geografica e del ruolo dei fattori coadiuvanti fisiologici specifici (genotipo, dieta, esposizione, ambiente)
- 1.3 all'indagine della percezione che ha il pubblico del rischio costituito dalle malattie da prioni.

5.2.2 L'agente infettante e i suoi meccanismi di trasmissione (cfr. tabella 1, punto 2)

La struttura esatta dell'agente infettivo non è nota, e non sono noti neppure i meccanismi di trasmissione.

È necessario promuovere le ricerche sulle caratteristiche dell'agente patogeno e sui meccanismi coinvolti nel processo patologico, allo scopo di valutare:

- 2.1 la caratterizzazione dell'agente patogeno;
- 2.2 i meccanismi di trasmissione, di diffusione e patogenesi, compresa l'elucidazione delle possibili correlazioni con altre malattie neurodegenerative;
- 2.3 la caratterizzazione dei diversi ceppi, procedendo fra l'altro al confronto dei ceppi di scrapie e di BSE;
- 2.4 la struttura della PrP^C e della PrP^{SC}, la funzione fisiologica della PrP^C e i meccanismi di conversione della PrP^C in PrP^{SC};
- 2.5 i meccanismi di barriera che limitano la trasmissione tra specie diverse o all'interno della stessa specie;
- 2.6 i fattori coadiuvanti per lo sviluppo di malattie da prioni animali e umane.

5.2.3 Diagnosi delle ES (cfr. tabella 1, punto 3)

Nonostante l'urgente necessità, attualmente non sono disponibili strumenti per la diagnosi precoce. Pertanto è necessario potenziare le ricerche al fine di ottenere strumenti diagnostici che permettano:

- 3.1 l'ulteriore sviluppo di colture cellulari e di banche di tessuti e cellule;
- 3.2 lo sviluppo di test diagnostici precoci rapidi e sensibili, compresi marker possibili, soprattutto negli animali viventi e nell'uomo;
- 3.3 lo sviluppo di test sensibili nei topi transgenici portatori di transgeni bovini o di geni che codificano per la PrP chimera.

5.2.4 Valutazione del rischio di ES (cfr. tabella 1, punto 4)

Le prove epidemiologiche hanno suscitato il timore che la cosiddetta variante della CJD sia collegata al consumo di prodotti derivati da bovini affetti da BSE. Inoltre, l'agente della BSE è trasmissibile per contagio diretto attraverso gli alimenti a numerose specie, come topi, visoni, felini, bovini, ovini, caprini e vari altri ruminanti. Per valutare il rischio di trasmissione della malattia, è pertanto necessario:

- 4.1 procedere allo studio delle modalità di trasmissione delle ES (compresa la trasmissione per contagio diretto attraverso gli alimenti) dai bovini all'uomo e ad altri animali destinati al consumo umano, nonché da vettori ambientali quali gli acari;
- 4.2 istituire un esteso programma di sorveglianza della BSE e delle malattie correlate;
- 4.3 identificare la malattia allo stadio preclinico nei bovini;
- 4.4 determinare il titolo infettante dei tessuti bovini e dei prodotti derivati dai bovini;
- 4.5 valutare la potenziale esposizione della popolazione umana alla malattia;
- 4.6 determinare il livello di contaminazione della carne in seguito al contatto con tessuti cerebrali/midollo spinale dopo le procedure standard di macellazione;
- 4.7 determinare la risposta alla somministrazione di dosi per via orale e intracerebrale dell'agente della BSE ai primati e l'eventuale effetto cumulativo di un dosaggio multiplo;
- 4.8 studiare di possibili meccanismi biologici di trasmissione materna della BSE

5.2.5 Terapia e profilassi delle ES (cfr. tabella 1, punto 5)

Attualmente non esistono terapie. È necessario intensificare le ricerche in materia, al fine di:

- 5.1 valutare e sviluppare le procedure di inattivazione attualmente impiegate nell'industria (alimentare, farmaceutica, dei cosmetici);
- 5.2 sviluppare approcci terapeutici;
- 5.3 sviluppare di metodi per ottenere ceppi di bovini e ovini privi della PrP, e per l'uso di tali animali nella pratica.

6. Determinazione delle priorità e disposizioni finanziarie

L'Unione Europea è stata coinvolta nella ricerca sulle ES fin dal 1990; ha finanziato 11 progetti di ricerca nel contesto di vari programmi di ricerca della Comunità (CAMAR, BIOMED 1 e 2, BIOTECH e AIR), con un impegno totale di bilancio di 3,545 milioni di ECU (2,210 milioni di ECU per il Secondo e il Terzo programma quadro e 1,425 milioni di ECU per il Quarto programma quadro).

La Tabella 1 presenta i costi totali stimati e gli stanziamenti complementari necessari per far fronte alle priorità di ricerca nel campo della BSE e delle malattie da prioni per il periodo 1997-1998.

L'invito specifico a presentare proposte delineato al punto 5 identifica cinque settori prioritari di ricerca nel campo delle ES, che meritano ulteriori investimenti.

L'analisi dei singoli settori è basata sull'assunto che per realizzare appieno le priorità di ricerca delineate è necessario finanziare almeno un progetto di ricerca e, in molti casi, più di uno.

L'impostazione di un normale progetto di ricerca della Comunità comprende fino a cinque laboratori di ricerca con un contributo medio per laboratorio di 100.000 ECU all'anno. È appurato che tale cifra coprirà lo stipendio di un ricercatore (66.000 ECU/anno), il 50% dello stipendio di un tecnico (20.000 ECU/anno) e gli strumenti ed il materiale non durevole necessari per eseguire le ricerche assegnate al laboratorio.

Per realizzare un'azione concertata i cui obiettivi principali siano lo scambio di informazioni e la salvaguardia delle diverse competenze e metodologie, il contributo medio necessario è stimato a 10.000 ECU per laboratorio e per anno. Tale cifra coprirà le spese di viaggio per le riunioni, gli scambi a breve termine di personale e gli scambi di materiale.

Per l'istituzione di un servizio centralizzato, concepito come strumento unico che fornisce servizi generali ad altri progetti, appoggiati dal piano di azione specifico, allo scopo di permettere la standardizzazione, la sperimentazione congiunta, la raccolta dei dati e l'analisi relativamente a particolari prodotti, materiali sperimentali, servizi specializzati (ad esempio, sperimentazione sui primati), i fondi della Comunità possono coprire il 100% dei costi dei servizi resi dal servizio centralizzato al centro di ricerca, università, ente o impresa che partecipano concertate o ad azioni a costi ripartiti.

6.1 Costi totali stimati e stanziamenti complementari necessari per lanciare l'invito a presentare proposte

La tabella 1, punto 7.1 della scheda finanziaria fornisce un quadro generale degli importi globali necessari alla realizzazione dell'azione in ognuno dei settori illustrati negli inviti a presentare proposte, :

6.1.1 Epidemiologica, clinica ed indagine sociologica in materia di ES umane

Il programma BIOMED 2, programma specifico di riferimento in termini di ricerca sulla ES umana, realizzerà le ricerche del settore.

Attualmente il programma BIOMED 2 è praticamente completato, e tutti gli inviti a presentare proposte sono stati già lanciati. Non è stato pertanto possibile prevedere una strategia di redistribuzione delle risorse finanziarie. Tuttavia si ritiene che, come risultato dell'ultimo invito a presentare proposte nel contesto del BIOMED 2, sarebbe possibile finanziare un progetto.

Pertanto allo scopo di realizzare appieno queste ricerche, sono necessari stanziamenti complementari.

6.1.2 L'agente infettivo e i suoi meccanismi di trasmissione

La realizzazione di tali ricerche potrebbe avvenire nell'ambito dei tre programmi specifici (BIOMED 2, BIOTECH 2 e FAIR), in funzione delle questioni specifiche da trattare.

Attualmente, le ricerche in corso in questo settore nell'ambito del programma BIOMED 2 concernono tra l'altro questioni come i meccanismi patogeni delle malattie da prioni, la struttura della proteina del prione

normale e anomala, la meccanica delle barriere fra specie ed i fattori coadiuvanti per lo sviluppo di malattie da prioni nell'uomo, con un contributo totale comunitario di 1,425 milioni di ECU. Inoltre come risultato del secondo invito a presentare proposte del programma BIOMED 2 (scadenza 17 giugno 1996), si prevede un ulteriore impegno di bilancio.

Nell'ambito dei programmi BIOTECH 2 e FAIR, può essere stornato un importo limitato, per ricerche specifiche, per esempio sui meccanismi di trasmissione, diffusione e patogenesi dell'agente prionico.

Pertanto, allo scopo di realizzare appieno queste ricerche, sono necessari stanziamenti complementari.

6.1.3 Diagnosi delle ES

Tre programmi consentono di realizzare la ricerca in tali settori. Attualmente non esistono ricerche comunitarie intese a realizzare le priorità delineate.

Gli inviti a presentare proposte nel contesto di BIOMED 2 e FAIR potrebbero esigere la liberazione di fondi, con l'obiettivo di sviluppare test diagnostici precoci rapidi e sensibili. Analogamente, un importo non ancora definito potrebbe essere stornato a tale settore di ricerca dai programmi BIOTECH 2 e FAIR.

Pertanto, per garantire la realizzazione adeguata di tale obiettivo sono necessari stanziamenti complementari.

6.1.4 Valutazione del rischio delle ES

I settori di ricerca in questione sono coperti dai programmi BIOMED 2, BIOTECH e FAIR.

Attualmente non esistono azioni comunitarie di ricerca in materia nell'ambito dei programmi di ricerca. Si può prevedere la possibilità di stornare fondi dal programma FAIR verso tali ricerche. Tale iniziativa permetterà di avviare il sostegno finanziario di progetti che affrontano settori di ricerca quali la valutazione delle modalità di trasmissione delle BSE, la determinazione del titolo infettante dei tessuti bovini o la valutazione del rischio di trasmissione materna della BSE.

Pertanto, allo scopo di realizzare appieno la ricerca sull'importante aspetto delle modalità di trasmissione della BSE (compresa quella per contagio diretto attraverso gli alimenti), per la quale potrebbero rendersi necessari studi sui primati (BIOMED 2), sono necessari stanziamenti complementari.

6.1.5 Terapia e profilassi del rischio delle ES

Il settore comprende una tipologia di ricerca intesa a sviluppare procedure di inattivazione e composti terapeutici e ad istituire strategie di profilassi, che potrebbe essere sviluppata nell'ambito di programmi specifici (BIOMED 2, BIOTECH e FAIR), in funzione della questione specifica da affrontare.

Attualmente, non si svolgono ricerche in materia nella Comunità.

Si prevede che sia possibile stornare fondi verso il programma FAIR, consentendo così di avviare le ricerche in tale direzione.

Per poter realizzare completamente tali compiti, si ritengono necessari stanziamenti supplementari.

6.2 Costi totali stimati e stanziamenti complementari necessari per il coordinamento delle attività degli Stati membri

I costi totali necessari, la cui valutazione si fonda sull'ipotesi della partecipazione di un solo laboratorio per Stato membro, sono ripresi alla tabella 2, punto 7.1 della scheda finanziaria.

VALUTAZIONE DEI COSTI TOTALI E DEGLI STANZIAMENTI COMPLEMENTARI NECESSARI PER FAR FRONTE ALLE PRIORITÀ DELLA RICERCA
NEL CAMPO DELLA BSE E DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI SUBACUTE (1997-1998)

TABELLA 1

Settore di ricerca	Priorità	Costo totale stimato in milioni di ECU **	Contributo UE *** milioni di ECU	Previsione per fondi UE in milioni di ECU	Possibili fondi UE con storni in milioni di ECU	Stanziamenti complementari necessari ** in milioni di ECU
1. Epidemiologia clinica e d'indagine sociologica in materia di ES umane						
1.1 confronto dei ceppi dell'agente patogeno provenienti da pazienti affetti dalla variante della CJD, con ceppi di BSE, di CJD "normale", sindrome di GSS e FFI; □ *	A	1,5				1,5 Biomed
1.2 incidenza (ivi compreso il riesame di casi di CJD precedentemente diagnosticati) distribuzione geografica e ruolo dei fattori di rischio specifici (genotipo, esposizione a causa del tipo di alimenti, ambiente); □ *	A	2,0		0,5 Biomed		1,5 Biomed
1.3 processo di identificazione dei casi sospetti e controllo della sensibilità del sistema di sorveglianza	A	0,5				0,5 Biomed
1.4 indagine sulla percezione che ha il pubblico del rischio costituito dalle malattie da prioni; □	A	0,5				0,5 Biomed
		Totale: 4,5		Totale: 0,5		Totale: 4,0
2. L'agente infettante ed i suoi meccanismi di trasmissione						
2.1 caratterizzazione dell'agente infettante; □ *	A	2,5				2,5 Biotech/Fair
2.2 meccanismi di trasmissione, diffusione e patogenesi (particolare attenzione verrà prestata alla possibilità di trasmissione per contagio diretto attraverso gli alimenti), compresa l'elucidazione delle possibili correlazioni con altre malattie neurodegenerative; □ *	A	4,8	0,4 Biomed	0,4 Biomed	0,5 Biotech	3,5 Biotech/Biomed/Fair
2.3 caratterizzazione dei diversi ceppi, confronto fra i ceppi di scrapie e di BSE; □ *	A	0,8			0,3 Fair	0,5 Biomed/Biotech/Fair
2.4 struttura della PrP ^C della PrP ^{SC} , funzione fisiologica della PrP ^C e meccanismi di conversione della PrP ^C in PrP ^{SC} in vitro; □ *	A	1,5	0,5 Biomed	0,5 Biomed		0,5 Biomed/Biotech
2.5 meccanismi di barriera che limitano la trasmissione fra specie diverse o all'interno della stessa specie	A	1,4	0,5 Biomed	0,4 Biomed		0,5 Biomed/Biotech
2.6 fattori coadiuvanti per lo sviluppo di malattie da prioni negli animali e nell'uomo □ *	A	1,1	0,1 Biomed		0,5 Fair	0,5 Biomed
		Totale: 12,1	Totale: 1,5	Totale 1,3	Totale 1,3	Totale: 8,0
3. Diagnosi delle ES						
3.1 ulteriore sviluppo di colture cellulari, e di banche di tessuti e cellule; □ *	A	1,0			0,5 Biotech	0,5 Biotech
3.2 sviluppo di test diagnostici precoci rapidi e sensibili compresi marker possibili soprattutto negli animali vivi e nell'uomo; □ *	A	7,6		2,0 Fair	1,5 Fair	3,5 Fair/Biomed/Biotech
3.3 sviluppo di test sensibili nei topi transgenici; □	A	1,3		0,6 Biomed	0,5 Fair	0,8 Biotech/Fair
		Totale: 9,9		Totale 2,6	Totale 2,5	Totale: 4,8

4.	<i>Valutazione del rischio da ES</i>					
4.1	studio delle modalità di trasmissione delle ES (compreso il contagio diretto attraverso gli alimenti) dai bovini all'uomo e ad altri animali destinati al consumo umano; □ *	A	4,5			4,5 Biomed
4.2	esteso programma di sorveglianza della BSE e delle malattie correlate; □ *	A	2,0			2,0 Fair ****
4.3	identificazione della malattia allo stadio preclinico nei bovini *	A	2,0		2,0 Fair	
4.4	determinazione del titolo infettante dei tessuti bovini e dei prodotti derivati dai bovini che entrano nella catena alimentare umana o sono usati nei prodotti farmaceutici nei cosmetici; □ *	A	3,5		1,5 Fair	2,0 Fair/Biotech
4.5	esposizione potenziale della popolazione umana; □ *	A	0,5			0,5 Biomed
4.6	determinazione del livello di contaminazione della carne per contatto con tessuti cerebrali/midollo spinale dopo le procedure standard di macellazione; □ *	A	0,5		0,5 Fair	
4.7	determinazione della risposta alla somministrazione per via orale ed intracerebrale dell'agente della BSE e dell'eventuale effetto cumulativo di un dosaggio multiplo;*	A	1,0		0,5 Fair	0,5 Fair
4.8	studio dei possibili meccanismi biologici di trasmissione materna della BSE *	A	1,0		0,5 Fair	0,5 Fair
			Totale: 15,0		Totale: 5,0	Totale: 10
5	<i>Terapia e profilassi</i>					
5.1	valutazione e sviluppo delle procedure di inattivazione attualmente impiegate nell'industria; * (alimentare, farmaceutica, dei cosmetici);	A	1,7		1,0 Fair	0,7 Fair/Biomed
5.2	sviluppo di approcci terapeutici; □ *	A	2,0			2,0 Biomed/Biotech
5.3	produzione di ceppi di bovini e ovini privi di PrP; *	C	0,5			0,5 Fair
			Totale: 6,0		Totale: 1,0	Totale: 3,2
TOTALE			45,7	1,5	4,4	9,8

Le priorità sono: A>B>C

* Rapporto Weissmann

□ Base per la proposta di un'azione Europea al consiglio Ricerca del 7 ottobre 1996

** Si parte dall'ipotesi di: 100.000 ECU per laboratorio e per l'anno (1 scienziato per 12 mesi = 66.000 ECU, ½ tecnico per 12 mesi = 20.000 ECU, materiale non durevole e apparecchiature)

*** Contributo UE in base al VI Programma Quadro

**** di concerto con le autorità nazionali

VALUTAZIONE DEI COSTI TOTALI E DEGLI STANZIAMENTI SUPPLEMENTARI NECESSARI PER IL COORDINAMENTO DEI LAVORI DEGLI STATI MEMBRI NEL CAMPO DELLA BSE E DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI SUBACUTE (1997-1998)

TABELLA 2

Settore di ricerca	Priorità	Costo totale stimato in milioni di ECU **	Contributo UE esistente *** milioni di ECU	Previsione per fondi UE in milioni di ECU	Possibili fondi UE con ricollocazioni e in milioni di ECU	Stanzamenti complementari necessarie ** in milioni di ECU
A. Procedure standardizzate per la definizione del caso, ai fini della raccolta ed analisi dei dati e della diffusione delle informazioni, per garantire un'adeguata sorveglianza;	A	1,00				1,00
B. Procedure armonizzate per il rilevamento e la diagnosi precoce della malattia;	A	0,50				0,50
C. Continuo aggiornamento e diffusione delle conoscenze scientifiche in materia □	A	0,35				0,35
D. Diffusione sistematica e rapida dei dati	A	0,35				0,35
E. Attivazione di un sistema di allarme in caso di sviluppi cruciali □	A	0,35				0,35
F. Scambi e mobilità, anche per quanto concerne la formazione del personale di ricerca □	A	0,60				0,60
G. L'inventario sistematicamente aggiornato dei progressi e dei programmi di ricerca nazionali □	A	0,35				0,35
H. Istituzione di procedure armonizzate e di un controllo qualitativo dei metodi diagnostici per le ES umane e animali	A	1,50				1,50
TOTALE		5,0				5,0

□ Base per la proposta di un'iniziativa Europea al consiglio Ricerca del 7 ottobre 1996

** Per i settori A e H si parte dall'ipotesi di: +/- 75.000 ECU per laboratorio in ogni Stato membro e paese associato per 2 anni (compresi ½ scienziato, materiale non durevole, spese di viaggio apparecchiature) e ulteriori 10.000 ECU al laboratorio responsabile del coordinamento.

Per i settori B, C, D, F si parte dal seguente presupposto: +/- 20.000 ECU per laboratorio in ogni Stato membro e paese associato per 2 anni (compresi ¼ scienziato-tecnico, attrezzature, materiale non durevole, spese di viaggio apparecchiature)

Per il settore F si parte dall'ipotesi di: +/- 35.000 ECU per laboratorio in ogni Stato membro e paese associato per 2 anni.

PANORAMICA DELLE ATTIVITÀ DI RICERCA NAZIONALE NEL CAMPO DELLA BSE/CJD

ALLEGATO 1

STATI MEMBRI

1. Austria

In Austria, la ricerca sull'encefalopatia spongiforme (ES) viene condotta dal reparto di neuropatologia e neurochimica dell'Istituto di neurologia dell'Università di Vienna.

I principali settori di ricerca in questo centro comprendono l'epidemiologia (il dipartimento ha condotto uno studio epidemiologico sull'incidenza della CJD in Austria) e la neuropatologia delle ES umane (la CJD e la sindrome di GSS).

Inoltre, il suddetto reparto coordina un programma di ricerca comunitario che riunisce 100 laboratori di ricerca neuropatologica e di base, che si occupano delle diagnosi neuropatologica e della ricerca di base sui tessuti. Questa rete di laboratori ha stabilito i criteri per la diagnosi neuropatologica delle ES umane col trattamento dei tessuti in laboratorio.

2. Belgio

Questo paese si occupa della ricerca sulle ES nei seguenti settori:

- * Sorveglianza epidemiologica della BSE/scrapie, finanziate dal ministero dell'Agricoltura.

Per il momento non è previsto un programma specifico per le ES.

3. Danimarca

Per il momento non esiste un programma specifico per le ES. È stato istituito un nuovo registro nazionale per la CJD ed è previsto lo sviluppo di un programma sullo screening della mutazione della PrP.

4. Finlandia

La ricerca è imperniata sui settori seguenti:

- * Neuropatologia delle ES umane
- * Sorveglianza delle ES umane (forme familiari della CJD)
- * Patologia molecolare delle ES

Il lavoro viene eseguito presso l'Università di Helsinki. Non esistono per il momento programmi specifici.

5. Francia

Nel 1990 è stato istituito un centro nazionale per le ES animali (CNEVA, Lione). Nel 1996 è stato istituito un comitato nazionale Consultivo di esperti per le ES.

Sedici laboratori operano nel campo delle malattie da prioni. I settori di ricerca principali sono:

- * Caratterizzazione dei ceppi di BSE francesi (CNEVA, Lione)
- Caratterizzazione del poliformismo del gene della PrP, e della correlazione con la resistenza alla scrapie (INRA, Tolosa)

- * Determinazione del numero degli individui infetti in una mandria in cui è stato identificato un singolo caso (CNEVA, Lione)
- * Ricerca di nuovi strumenti diagnostici
- * Ricerca di criteri di inattivazione nella carne non disossata proveniente dalla trasformazione delle carcasse negli impianti di fusione effettuata con sistemi diversi (CNEVA, INRA, CEMAGREF ancora da realizzare)
- * Studi sulla trasmissione (utilizzando animali transgenici), sulla struttura dell'agente e sulla funzione della PrP, che comprendono:

.Studio del ruolo del sistema immunitario nello sviluppo dell'agente prionico nei primi stadi dell'infezione;

.Ruolo della PrP nello sviluppo della malattia;

.Studi in vitro, con un modello cellulare, di PrP normali e patologiche;

.Studi sulla struttura della PrP;

.Localizzazione cellulare della PrP normale e patologica e della struttura delle placche amiloidi;

.Ricerca sulle possibilità di bloccare la replicazione della PrP a diversi stadi della malattia, effettuata in doppio cieco;

.Analisi delle modalità di trasmissione della malattia.

- * Ricerca epidemiologica, compresi i coadiuvanti nell'infezione da ES (genetici, legati alla dieta, ambientali):

.sorveglianza della CJD e malattie correlate;

.ricerca sui fattori genetici coadiuvanti nell'infezione da ES, parallelo con il morbo di Alzheimer e le malattie correlate;

.follow-up genetico e clinico di 1000 soggetti cui è stato somministrato l'ormone della crescita apparentemente contaminato con l'agente infettivo (1984-1985), tra i quali sono stati diagnosticati 35 casi di CJD.

Il suddetto lavoro viene svolto presso il CNRS, Unità 9026 (Bordeaux), 2420 e 2431 (Gif sur Yvette) e 9045 (Villejuif), INSERM, Unità 415 (Lille), 153 e 360 (Parigi), 180 e 431 (Montpellier), INRA (Jouy-en-Josas, Tours, Tolosa), CEA-DSV (Fontenay-aux-Roses).

6. Germania

La ricerca sull'encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE) è sovvenzionata dai ministeri della Ricerca, della Sanità e dell'Agricoltura. I principali settori di ricerca riguardano le ES, tanto umane che animali, e in particolare:

- * Struttura e funzione della PrP, compresa la struttura e la trasformazione strutturale della proteina del prione infettiva e la mappatura citologica.
- * Patogenesi, funzione e terapia compresi gli studi sui meccanismi patogeni delle ES nelle colture cellulari di topi con PrP^{Sc}, l'utilizzo di topi con PrP^{Sc} come modello sperimentale per lo studio della patogenicità e della biologia cellulare delle proteine del prione, l'individuazione delle sequenze cromosomiche della proteina del prione responsabili della malattia, la chemioprolifasi e chemioterapia delle infezioni da prioni.
- * Diagnostica e trasmissione, compresa la determinazione di metodi di titolazione delle colture cellulari per l'individuazione dell'agente della scrapie, l'inoculazione attraverso gli alimenti dell'agente della scrapie ai criceti e la produzione di anticorpi contro le proteine del prione nell'uomo e negli animali.

Questo lavoro viene svolto presso il Deutsches Primatenzentrum (Centro tedesco per lo studio dei primati) e l'Istituto di Neuropatologia (Gottinga), il DKFZ (Heidelberg), il Robert Koch Institut (Berlino), l'Istituto di Biologia Molecolare (Monaco), l'Istituto federale di ricerca sulle malattie virali negli animali (Tubinga), l'Istituto di chimica fisiologica (Magonza), l'Istituto di biologia fisica

(Düsseldorf) e GBF, ricerca Strutturale (Braunschweig).

7. Grecia

La ricerca nel campo dell'ES viene effettuata nei seguenti settori:

- * Studio comparativo dei carboidrati in tessuti cerebrali di bovini affetti dalla BSE e di bovini sani;
- * Miglioramento della diagnosi della scrapie e studio dell'agente patogeno che la provoca;
- * Caratterizzazione dell'agente patogeno della BSE. L'Università di Salonicco (dipartimento di farmacologia) coordina la ricerca comunitaria in materia. Tale laboratorio partecipa inoltre ad altri tre progetti comunitari di ricerca.

Gli enti finanziatori sono la Fondazione nazionale ellenica per la ricerca, Il Ministero ellenico per lo sviluppo e l'Ente nazionale per la programmazione, situato a Cipro.

Non è stato istituito per il momento un programma specifico per le ES.

8. Irlanda

La ricerca è sviluppata principalmente dal Laboratorio di ricerca veterinaria di Abbottown (Dublino) e dal Dipartimento di zoologia del collegio Universitario di Dublino.

I principali settori di ricerca comprendono lo sviluppo di antisieri policlonali provenienti da conigli di una serie di peptidi sintetici di PrP, che hanno la capacità immunostochimica di differenziare i tessuti infetti con BSE e scrapie da quelli sani.

Recentemente, è stato istituito un Comitato scientifico, che ha il compito di determinare le azioni prioritarie.

9. Italia

L'Italia sta eseguendo ricerche principalmente in due settori:

- Sorveglianza
 - .epidemiologia della CJD e di altre encefalopatie da prioni nell'uomo e negli animali;
 - .identificazione di pazienti che presentano mutazioni e/o polimorfismi nel gene codificante per la PrPN
 - .raccolta di informazioni sui pazienti affetti da CJD in istituti selezionati e studi di nuclei familiari con identificazione dei genotipi e delle possibili mutazioni puntiformi.
- Neuropatologia e ricerca di base
 - .identificazione di nuovi fenotipi di tali malattie;
 - .studi dei peptidi sintetici della PrP: effetti biologici, proprietà chimico-fisiche ad effetto biologico, interazione con le membrane plasmatiche;
 - .studi sulle cellule con frammenti di PrPN mutante;
 - .interazione farmaco-amiloide in vitro e in vivo.

Il Consiglio nazionale delle ricerche (CNR) ha recentemente lanciato un progetto di ricerca strategica sulla BSE in materia di:

- fisiopatologia delle ES
- ricerca sui meccanismi di trasmissione fra le razze italiane.

Il ministero della Sanità, attraverso l'Istituto di zooprofilassi e zoopatologia, finanzia un programma sulle "Misure integrative per la sorveglianza permanente della BSE".

L'Istituto superiore di sanità finanzia il registro nazionale per la sorveglianza della CJD (coordinatore: prof. M. Pocchiari).

Le due istituzioni italiane principali che effettuano ricerche nel settore sono l'Istituto superiore di sanità (Roma) e l'Istituto neurologico Carlo Besta (Milano).

10. Paesi Bassi

I principali campi di ricerca nel campo delle ES sono:

- Sviluppo di strumenti per la diagnostica della scrapie e della BSE;
- Studi antigenici sulla proteina del prione bovina;
- Test immunoistochimici per individuare la PrP nei tessuti cerebrali, per la diagnosi della scrapie;
- Test immunoistochimici per individuare la PrP nei tessuti linfoidi degli ovini affetti dalla malattia allo stadio clinico e preclinico;
- Resistenza genetica alla scrapie

Le ricerche hanno luogo presso l'Istituto per la Scienza e la Salute Animale (ID-DLO) di Lelystad, che coordina anche un programma di ricerca comunitario inteso a valutare il ruolo della PRP^{Sc} nell'attivazione gliale.

Attraverso i lavori del Dipartimento di epidemiologia e biostatistica (facoltà di medicina dell'Università Erasmus), tale Paese è inoltre impegnato a fondo nella sorveglianza epidemiologica della CJD, che rientra nel progetto di ricerca della Comunità sulla sorveglianza di tale malattia.

Il consiglio della sanità dei Paesi Bassi sta attualmente preparando un programma di ricerche sulle ES; si prevede che sarà disponibile fra breve.

11. Portogallo

Recentemente è stato istituito un programma nazionale di sorveglianza della scrapie. Inoltre, è in corso l'impostazione delle basi per lo sviluppo di un registro nazionale della CJD.

12. Spagna

Attualmente non esistono programmi specifici di ricerca sulle ES. Il paese ha partecipato, come osservatore, alla rete di sorveglianza europea sulla CJD e sta preparando un registro nazionale per la malattia.

13. Svezia

Non esiste un programma specifico per le ES. Non sono stati registrati casi di BSE; sono stati denunciati solo sporadici casi di scrapie.

14. Regno Unito

Le priorità della ricerca governativa sulle ES animali sono attualmente basate sulle esigenze specifiche identificate e sulle indicazioni del Comitato consultivo per l'encefalopatia spongiforme (Spongiform Encephalopathy Advisory Committee, SEAC).

Il programma del ministero dell'Agricoltura, della Pesca e dell'Alimentazione (Ministry for Agriculture, Fisheries and Food, MAFF) è completato dai programmi di ricerca del Consiglio di ricerca biotecnologica e biologica (Biotechnological and Biological Science Research Council, BBSRC), del Consiglio per la ricerca medica (Medical Research Council, MRC); Ministero della

sanità (Department of Health, DH) e del Wellcome Trust.

Il coordinamento avviene tramite collegamenti a vari livelli, e ultimamente attraverso il Gruppo di coordinamento per lo sviluppo e la ricerca sull'encefalopatia spongiforme trasmissibile, presieduto dal ministero di sanità.

Le ricerche vertono principalmente su 5 settori (definiti nel rapporto SEAC, 1995), che coprono le malattie da prioni sia umane che animali:

a) Natura dell'agente

La ricerca su questo argomento è finanziata da MAFF, BSEP, BBSRC, MRC, dal BBSRC/MRC e dal Wellcome Trust. Vi partecipano le università di Edimburgo e Reading, l'Imperial College of Science, Technology and Medicine di Londra, l'Animal Health Trust e l'Institute for Animal Health.

b) Alterazioni patologiche

La ricerca in questo campo è condotta dalle università di Edimburgo, Birmingham e Nottingham, dall'Imperial College di Londra, dall'Istituto di Zoologia e dal Laboratorio Veterinario Centrale (CVL). È finanziata da MAFF, BBSRC/MRC, MRC, BSEP e Wellcome Trust.

c) Studi sulla trasmissione, compresi gli animali transgenici

Importanti ricerche in questo campo sono in corso presso reparto di neuropatogenesi dell'Istituto per la sanità animale (NPU; Edimburgo), l'università di Cambridge e l'Imperial College di Londra, il CVL, lo Scottish Agricultural College e l'Ente Consultivo per lo Sviluppo Agricolo. Sono finanziati da MAFF, BSEP, Nucleo BBSRC/MRC e Wellcome Trust.

d) Controllo dell'epidemia di BSE

La ricerca in materia è finanziata principalmente dal MAFF presso l'NPU, il CVL, l'Ente consultivo per lo sviluppo agricolo e l'Università di Edimburgo.

e) Varie, ivi compresa: la sorveglianza della CJD

Fin dal 1990 è stato istituito, a livello nazionale, il della CJD. La ricerca in materia è condotta dall'Ente nazionale di sorveglianza della CJD (Edimburgo), dall'NPU, dal CVL e l'Imperial College di Londra, St. Mary's Hospital; è finanziata soprattutto da MAFF, DH, Dipartimento Scozzese per la Casa e la Salute (SHHD), CE e MRC.

In questo paese è stato recentemente istituito uno specifico Programma di coordinamento sugli aspetti sanitari delle encefalopatie spongiformi trasmissibili, con fondi stanziati dal Ministero dell'Agricoltura, dal Consiglio per la Ricerca Medica e dal Wellcome Trust.

L'MRC, insieme al Dipartimento di sanità, ha proposto un piano decennale in due fasi di 5 anni ciascuna. Tale iniziativa intende rafforzare le capacità di ricerca (conoscenze e infrastrutture), aumentare la collaborazione fra i centri di ricerca e migliorare la comprensione delle malattie da prioni e dei rischi associati da parte del pubblico e degli operatori sanitari.

È stato recentemente lanciato un invito specifico per la presentazione di proposte in tali settori. Il programma è nettamente orientato sulla salute umana, con un vasto approccio biologico.

I temi scientifici prioritari sono:

- Approccio molecolare, cellulare, genetico e funzionale per chiarire le modalità di

- trasmissione delle TSE, di replicazione della PrP, di patogenesi e di diffusione dell'infezione;
- Approccio integrato molecolare, epidemiologico e clinico per comprendere la/e causa/e della CJD sporadica;
- Rapporto biologico ed epidemiologico fra BSE e CJD e demenze atipiche;
- Diffusione precoce della malattia e diagnosi in vivo;
- Analisi, percezione e comunicazione del rischio di CJD;
- La funzione biologica della PrP normale;
- La struttura molecolare delle proteine del prione;
- Approcci razionali allo sviluppo di una terapia.

PAESI ASSOCIATI E PAESI TERZI

1. Norvegia

È stato recentemente proposto un programma di ricerca nel campo delle ES animali e umane, che comprende:

- Collegio Norvegese di medicina veterinaria
 - .Studi sul grado di diffusione delle mutazioni della scrapie negli ovini affetti dalla malattia;
 - .Predisposizione genetica alla scrapie negli ovini norvegesi;
 - .Studi comparativi sull'assorbimento e la persistenza nei tessuti intestinali e linfatici dell'agente della scrapie negli ovini e di quello della CJD nell'uomo;
 - .Studi comparativi post mortem delle alterazioni riscontrate nei tessuti di ovini affetti da scrapie e di umani affetti da CJD;
 - .parallelo fra la predisposizione genetica degli ovini alla presenza di fattori correlati alla funzione fisiologica delle proteine del prione e lo sviluppo della malattia.
- Laboratori centrali veterinari
 - .Sviluppo di metodi sensibili per l'individuazione delle proteine del prione in vivo
 - .Studio epidemiologico dei fattori di rischio per un'epidemia di scrapie negli ovini
- Istituto nazionale di sanità pubblica
 - .Studio epidemiologico dei fattori coadiuvanti per lo sviluppo della CJD
 - .Sorveglianza della CJD e delle altre encefalopatie spongiformi umane in Norvegia, determinazione dei criteri diagnostici;
 - .Sviluppo di modelli di cooperazione fra la medicina umana e veterinaria nel campo delle malattie da prioni

Le tre succitate istituzioni sono responsabili dell'attuazione del progetto.

2. Islanda

In Islanda esiste una conoscenza specifica della patologia e dell'epidemiologia della scrapie, in passato endemica in alcune aree. Le ricerche condotte all'Istituto di patologia sperimentale di Keldur ha costituito la base del programma di lotta contro la scrapie in Islanda.

Inoltre, sono state lanciate ricerche in due nuovi settori:

- Effetto dei genotipi dei geni prionici sulla vulnerabilità alla scrapie degli ovini islandesi;
- Mutazione e polimorfismo del DNA in tre pazienti affetti da CJD in Islanda

3. Svizzera

- Due centri di riferimento per le ES umane e animali
- Ibridazione in situ e immunochimica per la PrP nella BSE (Istituto di zooneuropatologia, Berna)
- Studio di controllo della casistica/valutazione del rischio da BSE in Svizzera (Istituto per la virologia e l'immunoprofilassi, Mithelhäusern).

SCHEDA FINANZIARIA

1. DENOMINAZIONE DELL'AZIONE

Comunicazione della Commissione al Consiglio sulla ricerca in materia di encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ed encefalopatie spongiformi subacute.

2. LINEA DI BILANCIO

Quarto programma quadro: - Biotecnologia - B6 7141
- Biomedicina - B6 7142
- Agricoltura e pesca - B6 7143

3. BASE GIURIDICA

Decisione 94/912/CE del Consiglio, del 15 dicembre 1994, che adotta un programma specifico di ricerca, di sviluppo tecnologico, compresa la dimostrazione nel settore della biotecnologia. Decisione 94/913/CE del Consiglio, del 15 dicembre 1994, relativa all'adozione di un programma specifico di ricerca, di sviluppo tecnologico e di dimostrazione nel settore della biomedicina e della sanità. Decisione 94/805/CE del Consiglio, del 23 novembre 1994, che adotta un programma specifico di ricerca, di sviluppo tecnologico e di dimostrazione nel settore dell'agricoltura e della pesca.

Decisione 616/96/CE del Consiglio e del Parlamento Europeo, del 25 marzo 1996.

4. OBIETTIVI E DESCRIZIONE DELL'AZIONE

Nonostante l'attuale impegno nella ricerca di base ed in quella clinica in materia di encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e di encefalopatie spongiformi subacute, non è ancora stato possibile identificare la natura degli agenti infettanti di tali malattie e risultano tuttora ignoti vari fattori epidemiologici delle encefalopatie spongiformi umane.

Per poter condurre efficacemente la lotta contro tali malattie è peraltro necessario identificare tali fattori. Di conseguenza è essenziale mobilitare la comunità scientifica, stimolando l'impegno di ricerca a livello comunitario. Sarà necessario includere nuovi gruppi di ricercatori, per pervenire ad una massa critica.

La presente comunicazione pertanto si propone in primo luogo di intensificare l'impegno di ricerca in materia di encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e di encefalopatie spongiformi subacute.

L'obiettivo si articola in due settori di intervento:

- coordinamento delle attività nazionali;
- lavori da avviare lanciando un nuovo invito a presentare proposte, specifico per i settori della ricerca clinica ed epidemiologica, nonché delle ricerche sull'agente infettante, sui meccanismi di trasmissione, sulle possibilità diagnostiche, sulla valutazione del rischio, sulla terapia e la profilassi.

5. CLASSIFICAZIONE DELLE ENTRATE

Spese non obbligatorie/Stanzamenti dissociati

6. NATURA DELLE SPESE

- Per le azioni a compartecipazione finanziaria consistenti in progetti RST e progetti di dimostrazione la partecipazione non supera il 50%.

Le università e gli altri centri di ricerca che partecipano a progetti RST e progetti di dimostrazione, e che, con un sistema di contabilità analitica, non sono in grado di fornire documenti giustificativi delle spese totali sufficientemente precisi a parere della Commissione, riceveranno un finanziamento pari al 100% dei costi aggiuntivi.

Le azioni concertate possono ottenere un contributo a concorrenza del 100% dei costi aggiuntivi.

7. INCIDENZA FINANZIARIA

7.1 Stanziamenti necessari (in milioni di ECU)

Gli stanziamenti necessari per il perseguimento degli obiettivi di cui al punto 4 rientrano nell'aumento previsto nella proposta intitolata "Proposta di decisione del Parlamento Europeo e del Consiglio, che adegua per la seconda volta la decisione 1110/94/CE, (adeguata dalla decisione 616/96/CE), relativa al Quarto programma quadro delle azioni comunitarie di ricerca e di sviluppo tecnologico e di dimostrazione (1994-1998)", soggetta all'approvazione in procedura di codecisione del Parlamento e del Consiglio e all'attribuzione degli stanziamenti necessari ad opera dell'autorità di bilancio.

Dal punto di vista finanziario, la presente scheda concerne esclusivamente la ripartizione dei seguenti importi in stanziamenti di impegno e di pagamento fra il 1977 e il 1999 ed esercizi successivi:

	Coordinamento delle attività	Ricerche prioritarie	Totale
Biotecnologia		7,5	7,5
Biomedicina e sanità	3,5	12,5	16
Agricoltura e pesca	1,5	10	11,5

Tale valutazione globale può essere articolata, a titolo prettamente indicativo, come indicato nelle seguenti tabelle 1 e 2.

VALUTAZIONE DEI COSTI TOTALI E DEGLI STANZIAMENTI COMPLEMENTARI NECESSARI PER FAR FRONTE ALLE PRIORITÀ DELLA RICERCA NEL CAMPO DELLA BSE E DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI SUBACUTE (1997-1998)

27

TABELLA 1

Settore di ricerca		Priorità	Costo totale stimato in milioni di ECU **	Contributo UE *** milioni di ECU	Previsione per fondi UE in milioni di ECU	Possibili fondi UE con storni in milioni di ECU	Stanziamenti complementari necessari ** in milioni di ECU
1. Epidemiologia clinica e d'indagine sociologica in materia di ES umane							
1.1	confronto dei ceppi dell'agente patogeno provenienti da pazienti affetti dalla variante della CJD, con ceppi di BSE, di CJD "normale", sindrome di GSS e FFI; □ *	A	1,5				1,5 Biomed
1.2	incidenza (ivi compreso il riesame di casi di CJD precedentemente diagnosticati) distribuzione geografica e ruolo dei fattori di rischio specifici (genotipo, esposizione a causa del tipo di alimenti, ambiente); □ *	A	2,0		0,5 Biomed		1,5 Biomed
1.3	processo di identificazione dei casi sospetti e controllo della sensibilità del sistema di sorveglianza	A	0,5				0,5 Biomed
1.4	indagine sulla percezione che ha il pubblico del rischio costituito dalle malattie da prioni; □	A	0,5				0,5 Biomed
			Totale: 4,5		Totale: 0,5		Totale: 4,0
2. L'agente infettante ed i suoi meccanismi di trasmissione							
2.1	caratterizzazione dell'agente infettante; □ *	A	2,5				2,5 Biotech/Fair
2.2	meccanismi di trasmissione, diffusione e patogenesi (particolare attenzione verrà prestata alla possibilità di trasmissione per contagio diretto attraverso gli alimenti), compresa l'elucidazione delle possibili correlazioni con altre malattie neurodegenerative; □ *	A	4,8	0,4 Biomed	0,4 Biomed	0,5 Biotech	3,5 Biotech/Biomed/Fair
2.3	caratterizzazione dei diversi ceppi, confronto fra i ceppi di scrapie e di BSE; □ *	A	0,8			0,3 Fair	0,5 Biomed/Biotech/Fair
2.4	struttura della PrP ^C della PrP ^{Sc} , funzione fisiologica della PrP ^C e meccanismi di conversione della PrP ^C in PrP ^{Sc} in vitro; □ *	A	1,5	0,5 Biomed	0,5 Biomed		0,5 Biomed/Biotech
2.5	meccanismi di barriera che limitano la trasmissione fra specie diverse o all'interno della stessa specie	A	1,4	0,5 Biomed	0,4 Biomed		0,5 Biomed/Biotech
2.6	fattori coadiuvanti per lo sviluppo di malattie da prioni negli animali e nell'uomo □ *	A	1,1	0,1 Biomed		0,5 Fair	0,5 Biomed
			Totale: 12,1	Totale: 1,5	Totale: 1,3	Totale: 1,3	Totale: 8,0
3. Diagnosi delle ES							
3.1	ulteriore sviluppo di colture cellulari, e di banche di tessuti e cellule; □ *	A	1,0			0,5 Biotech	0,5 Biotech
3.2	sviluppo di test diagnostici precoci rapidi e sensibili compresi marker possibili, soprattutto negli animali vivi e nell'uomo; □ *	A	7,6		2,0 Fair	1,5 Fair	3,5 Fair/Biomed/Biotech
3.3	sviluppo di test sensibili nei topi transgenici; □	A	1,3		0,6 Biomed	0,5 Fair	0,8 Biotech/Fair
			Totale: 9,9		Totale: 2,6	Totale: 2,5	Totale: 4,8

4.	<i>Valutazione del rischio da ES</i>						
4.1	studio delle modalità di trasmissione delle ES (compreso il contagio diretto attraverso gli alimenti) dai bovini all'uomo e ad altri animali destinati al consumo umano; □ *	A	4,5			4,5 Biomed	
4.2	esteso programma di sorveglianza della BSE e delle malattie correlate; □ *	A	2,0			2,0 Fair ****	
4.3	identificazione della malattia allo stadio preclinico nei bovini *	A	2,0		2,0 Fair		
4.4	determinazione del titolo infettante dei tessuti bovini e dei prodotti derivati dai bovini che entrano nella catena alimentare umana o sono usati nei prodotti farmaceutici nei cosmetici; □ *	A	3,5		1,5 Fair	2,0 Fair/Biotech	
4.5	esposizione potenziale della popolazione umana; □ *	A	0,5			0,5 Biomed	
4.6	determinazione del livello di contaminazione della carne per contatto con tessuti cerebrali/midollo spinale dopo le procedure standard di macellazione; □ *	A	0,5		0,5 Fair		
4.7	determinazione della risposta alla somministrazione per via orale ed intracerebrale dell'agente della BSE e dell'eventuale effetto cumulativo di un dosaggio multiplo;*	A	1,0		0,5 Fair	0,5 Fair	
4.8	studio dei possibili meccanismi biologici di trasmissione materna della BSE *	A	1,0		0,5 Fair	0,5 Fair	
			Totale: 15,0		Totale: 5,0	Totale: 10	
5	<i>Terapia e profilassi</i>						
5.1	valutazione e sviluppo delle procedure di inattivazione attualmente impiegate nell'industria; * (alimentare, farmaceutica, dei cosmetici);	A	1,7		1,0 Fair	0,7 Fair/Biomed	
5.2	sviluppo di approcci terapeutici; □ *	A	2,0			2,0 Biomed/Biotech	
5.3	produzione di ceppi di bovini e ovini privi di PrP; *	C	0,5			0,5 Fair	
			Totale: 6,0		Totale: 1,0	Totale: 3,2	
TOTALE			45,7	1,5	4,4	9,8	30,0

Le priorità sono: A>B>C

* Rapporto Weissmann

□ Base per la proposta di un'azione Europea al consiglio Ricerca del 7 ottobre 1996

** Si parte dall'ipotesi di: 100.000 ECU per laboratorio e per l'anno (1 scienziato per 12 mesi = 66.000 ECU, ½ tecnico per 12 mesi = 20.000 ECU, materiale non durevole e apparecchiature)

*** Contributo UE in base al VI Programma Quadro

**** di concerto con le autorità nazionali

VALUTAZIONE DEI COSTI TOTALI E DEGLI STANZIAMENTI SUPPLEMENTARI NECESSARI PER IL COORDINAMENTO DEI LAVORI DEGLI STATI MEMBRI NEL CAMPO DELLA BSE E DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI SUBACUTE (1997-1998)

29

TABELLA 2

Settore di ricerca	Priorità	Costo totale stimato in milioni di ECU **	Contributo UE esistente *** milioni di ECU	Previsione per fondi UE in milioni di ECU	Possibili fondi UE con ricollocazioni e in milioni di ECU	Stanziamanti complementari necessarie ** in milioni di ECU
A. Procedure standardizzate per la definizione del caso, ai fini della raccolta ed analisi dei dati e della diffusione delle informazioni, per garantire un'adeguata sorveglianza;	A	1,00				1,00
B. Procedure armonizzate per il rilevamento e la diagnosi precoce della malattia;	A	0,50				0,50
C. Continuo aggiornamento e diffusione delle conoscenze scientifiche in materia □	A	0,35				0,35
D. Diffusione sistematica e rapida dei dati	A	0,35				0,35
E. Attivazione di un sistema di allarme in caso di sviluppi cruciali □	A	0,35				0,35
F. Scambi e mobilità, anche per quanto concerne la formazione del personale di ricerca □	A	0,60				0,60
G. l'inventario sistematicamente aggiornato dei progressi e dei programmi di ricerca nazionali □	A	0,35				0,35
H. Istituzione di procedure armonizzazione e di un controllo qualitativo dei metodi diagnostici per le ES umane e animali	A	1,50				1,50
TOTALE		5,0				5,0

□ Base per la proposta di un'iniziativa Europea al consiglio Ricerca del 7 ottobre 1996

** Per i settori A e H si parte dall'ipotesi di: +/- 75.000 ECU per laboratorio in ogni Stato membro e paese associato per 2 anni (compresi 1/2 scienziato, materiale non durevole, spese di viaggio apparecchiature) e ulteriori 10.000 ECU al laboratorio responsabile del coordinamento.

Per i settori B, C, D, F si parte dal seguente presupposto: +/- 20.000 ECU per laboratorio in ogni Stato membro e paese associato per 2 anni (compresi 1/4 scienziato-tecnico, attrezzature, materiale non durevole, spese di viaggio apparecchiature)

Per il settore F si parte dall'ipotesi di: +/- 35.000 ECU per laboratorio in ogni Stato membro e paese associato per 2 anni.

7.2 Scadenario indicativo

Per il programma specifico "Biotecnologia" - linea di bilancio: B6 - 7141

In milioni di ECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTALE
Stanziamanti di impegno ⁽¹⁾	70 037	230 000	132 000	155 963	PM	588 000
Stanziamanti di impegno suppletivi			2 250	5 250		7 500
Stanziamanti di pagamento ⁽¹⁾	19 789	115 666	124 200	163 000	165 345	588 000
Stanziamanti di pagamento suppletivi				4 500	3 000	7 500

Per il programma specifico "Biomedicina" - linea di bilancio: B6 - 7142

In milioni di ECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTALE
Stanziamanti di impegno ⁽¹⁾	37 833	126 000	90 000	104 167	PM	358 000
Stanziamanti di impegno suppletivi			4 800	11 200		16 000
Stanziamanti di pagamento ⁽¹⁾	10 831	49 000	85 800	95 000	117 369	358 000
Stanziamanti di pagamento suppletivi				9 600	6 400	16 000

Per il programma specifico "Agricoltura e pesca" - linea di bilancio: B6 - 7143

In milioni di ECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTALE
Stanziamanti di impegno ⁽¹⁾	120 737	181 000	162 000	182 763	PM	646 500
Stanziamanti di impegno suppletivi			3 450	8 050		11 500
Stanziamanti di pagamento ⁽¹⁾	19 768	70 000	114 700	230 000	212 032	646 500
Stanziamanti di pagamento suppletivi				6 900	4 600	11 500

⁽¹⁾ Stanziamanti del Quarto programma quadro, indicati nel PPB 1997.

Gli importi annui definitivi saranno determinati dall'autorità di bilancio.

7.3 Spese amministrative e di personale

Per quanto concerne le spese amministrative, i programmi devono garantire che l'importo globale del complemento finanziario attribuito sia utilizzato a titolo prioritario per il finanziamento delle azioni di ricerca (come previsto nella proposta di cui al punto 4).

8. DISPOSIZIONI ANTIFRODE

A tutti gli stadi della conclusione e dell'esecuzione dei contratti di ricerca esistono vari controlli amministrativi e finanziari, e segnatamente:

Allo stadio che precede la conclusione:

- selezione iniziale delle proposte, in funzione del valore scientifico del progetto e di un calcolo realistico del costo della ricerca rispetto alla relativa natura, durata e potenziale impatto;

analisi delle informazioni finanziarie fornite dai soggetti che presentano la proposta nell'apposito formulario.

Dopo la firma del contratto:

- esame, a vari livelli (gestore finanziario, responsabile scientifico), del rendiconto delle spese, prima del pagamento ;
- audit interno operato dal controllore finanziario;
- controllo in loco, inteso ad individuare errori o altre irregolarità tramite verifica dei documenti giustificativi. Al fine di aumentare l'efficacia dei controlli, i servizi della Commissione hanno istituito una cellula audit che li centralizza. I controlli vengono effettuati dai membri della cellula audit oppure affidati a società di audit con cui la Commissione ha concluso contratti-quadro, sotto la supervisione del personale della cellula audit;
- ispezioni in loco effettuate dal controllore finanziario e dalla Corte dei conti dell'Unione europea.

9. ELEMENTI DI ANALISI COSTO-EFFICACIA

9.1 Obiettivi specifici e quantificabili

L'obiettivo generale di cui al punto 4 si traduce in sei obiettivi specifici, che possono essere definiti come segue:

- a) le priorità della ricerca in materia di encefalopatia spongiforme bovina (BES) e di encefalopatie spongiformi subacute;

- ricerca clinica ed epidemiologica in materia di encefalopatie spongiformi umane;
 - agenti infettanti e meccanismi di trasmissione;
 - diagnosi delle encefalopatie spongiformi umane;
 - valutazione del rischio delle encefalopatie spongiformi umane;
 - terapia e profilassi delle encefalopatie spongiformi umane.
- b) il coordinamento delle attività di ricerca degli Stati membri in materia di encefalopatia spongiforme bovina (BES) ed encefalopatie spongiformi subacute.

Le risorse necessarie al conseguimento di tali obiettivi sono state calcolate in funzione dei seguenti criteri:

- Cinque laboratori, in media, per proposta.
- Contributo della Comunità europea ad ogni laboratorio compreso fra 10. 000 e 100. 000 ECU l'anno.

Gli obiettivi saranno realizzati tramite azioni a compartecipazione finanziaria ed azioni concertate; le azioni saranno potenziate da strumenti a vocazione generale al servizio dei ricercatori e da una formazione ad hoc dei ricercatori (seminari, conferenze interdisciplinari, studi, ecc.).

9.2 Destinatari dell'azione

Destinatari immediati: i ricercatori dell'industria e del mondo universitario nonché i medici ospedalieri e gli ingegneri.

Destinatari finali: i cittadini europei che hanno accesso ai risultati della ricerca; i consumatori; il settore alimentare; gli agricoltori.

9.3 Giustificazione dell'azione

Le encefalopatie spongiformi (ES) sono entità patologiche a carattere neurodegenerativo, trasmissibili e di esito letale, che si riscontrano tanto negli esseri umani (kuru, malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCD), sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (sindrome di GSS), che negli animali (scrapie, encefalopatia spongiforme bovina (BSE).

Tali malattie sono oggetto di ricerche sempre più intense, a causa delle particolari caratteristiche biologiche nonché della preoccupazione in merito alla possibile trasmissione dell'agente infettante all'essere umano. È pertanto necessario che tale

gruppo di entità patologiche diventi oggetto di ricerca prioritaria. Ciò comporta la promozione della ricerca a livello comunitario nonché la costituzione di nuovi equilibri scientifici, intesi a creare una massa critica.

9.4 Controllo e valutazione dell'azione

Il controllo dell'azione sarà effettuato dai servizi della DG responsabile dell'esecuzione della medesima, che saranno assistiti dai comitati di programma.

Per contribuire alla valutazione globale delle attività comunitarie previste nell'articolo 4, paragrafo 2 della decisione che adotta il Quarto programma quadro della Comunità europea per azioni di ricerca, di sviluppo tecnologico e di dimostrazione, la Commissione provvederà a che esperti indipendenti forniscano una valutazione esterna della gestione e dei risultati delle azioni comunitarie condotte nei cinque anni precedenti nel settore direttamente coperto dai presenti programmi. Tale azione subirà inoltre un'ulteriore valutazione nel contesto del previsto controllo sistematico delle attività connesse al quarto programma quadro. la Commissione provvederà a che esperti indipendenti forniscano una valutazione esterna della gestione e dei risultati delle azioni comunitarie condotte nei cinque anni precedenti

I contratti che saranno firmati nel contesto dell'azione descritta ai punti 4 e 9.1 saranno oggetto di una relazione intermedia e di una relazione finale.

Nella preparazione del Quinto programma quadro si terrà conto delle seguenti relazioni:

- Relazione annua della Commissione in materia di attività di ricerca e di sviluppo tecnologico dell'Unione europea, in forza dell'articolo 130 P del trattato CE.
- Relazione annua sul controllo sistematico di ogni programma specifico nonché del programma quadro, ad opera di esperti indipendenti
- Relazione valutativa quinquennale su ogni programma specifico nonché sul programma quadro, parimenti ad opera di esperti indipendenti e pubblicata nel 1996.

ISSN 0254-1505

COM(96) 582 def.

DOCUMENTI

IT

03 15

N. di catalogo : CB-CO-96-589-IT-C

ISBN 92-78-11629-7

Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee

L-2985 Lussemburgo