



COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS

Bruxelas, 13.11.1996
COM(96) 582 final

COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO

**Iniciativa europeia relativa às encefalopatias espongiformes
transmissíveis (TSE)**

COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO

Iniciativa europeia relativa às encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSE)

I. Introdução

Desde que, em 20 de Março de 1996, as autoridades do Reino Unido (UK) anunciaram que o aparecimento de 9 casos de uma nova variante de doença de CREUTZFELDT-JAKOB (nvCJD) _ uma doença humana rara _ poderia estar associado à exposição à encefalopatia espongiforme bovina (BSE), o público europeu ficou apreensivo com as consequências para a saúde humana de tal possibilidade.

Há actualmente 15 casos conhecidos de nvCJD (14 no UK e 1 em França). Sabe-se muito pouco sobre o agente infeccioso e os mecanismos de transmissão destas doenças, que são sempre fatais. Além disso, não há presentemente nenhuma terapêutica disponível.

2. Neste contexto, afigurava-se essencial uma iniciativa de investigação de envergadura a nível da UE. Foi assim que, em Abril de 1996, a Comissão atribuiu a um grupo presidido pelo Prof. WEISSMANN a tarefa de elaborar um inventário dos conhecimentos actuais e de propor prioridades de investigação no que respeita à BSE.

Em 20 de Junho de 1996, a Comissão revelou publicamente a intenção de propor um plano de acção relativo à investigação da BSE e da CJD e manifestou tal intenção no Conselho Investigação de 7 de Outubro de 1996, indicando que seria necessário financiamento adicional.

O Conselho Investigação de 7 de Outubro convidou a Comissão a reforçar as suas actividades de investigação da BSE e das doenças afins, bem como a apresentar uma comunicação ao próximo Conselho de Investigação de 5 de Dezembro. Esta comunicação é a resposta a esse convite e apresenta em anexo um plano de acção.

II. Requisitos

1. O relatório do grupo presidido pelo Prof. WEISSMANN foi divulgado publicamente em 16 de Outubro. Constitui uma análise completa das necessidades em termos de investigação da BSE e das doenças afins. Há numerosas questões _ ao todo, 16 _ que carecem de resposta, quer sobre aspectos práticos quer sobre investigação básica. Cada questão abrange em média vários temas de investigação.

2. De acordo com o relatório WEISSMANN, a investigação que há que efectuar sobre a BSE e as doenças afins pode ser subdividida em 5 áreas (ver quadro 1 do plano de acção):

- Investigação clínica e epidemiológica das encefalopatias espongiformes humanas (SE);
- Agente infeccioso e respectivos mecanismos de transmissão;
- Diagnóstico das SE;
- Avaliação do risco de SE;
- Tratamento e profilaxia das SE.

Nestas áreas, foram identificados 24 temas de investigação. Dada a complexidade do assunto, são frequentemente necessários vários projectos de investigação por tema.

3. Após análise meticulosa dos montantes, a Comissão calculou que as necessidades de financiamento ascendem a 45,7 MECU (quadro 1 do plano de acção), a que há que acrescentar 5 MECU para efeitos de coordenação (quadro 2 do plano de acção), ou seja, um custo global de 50,7 MECU.

Trata-se dos requisitos mínimos em termos quer de quantidade de investigação altamente prioritária, quer de custo global.

Esta análise não é surpreendente se se considerar que um projecto de investigação sério nestas áreas custa pelo menos 1 MECU e por vezes mais. Assim, por exemplo, o desenvolvimento e aperfeiçoamento de testes de diagnóstico essenciais e o estudo dos meios de transmissão são extremamente caros (7,6 e 4,5 MECU, respectivamente).

É também necessário reforçar a coordenação das actividades de investigação dos Estados-Membros relativas às TSE. O montante de 5 MECU para este efeito poderá parecer relativamente elevado quando comparado com o relativo à coordenação ligeira habitualmente existente nas questões de investigação. No entanto, esta problemática requer uma grande coordenação com vista à harmonização da recolha de dados e dos critérios

de diagnóstico para a detecção e identificação das doenças em causa. Para este efeito, é essencial a criação de bases de dados e de programas de formação, os quais são inevitavelmente dispendiosos.

III. Financiamento

1. O financiamento dos projectos de investigação relativos às TSE apenas pode ser obtido por intermédio dos 3 programas específicos de ciências da vida (BIOMED, BIOTECH e FAIR). As decisões do Conselho sobre estes programas específicos apresentam repartições indicativas entre as áreas no âmbito do financiamento global de cada uma delas (o montante considerado necessário). Só algumas áreas possibilitam a inclusão significativa de projectos de investigação das TSE:

BIOMED 2: Área 3: "Investigação sobre o cérebro"
Área 4.2: "Investigação no domínio da sida, da tuberculose e de outras doenças infecciosas"
BIOTECH 2 Área 4: "Comunicação celular nas ciências neurológicas"
FAIR¹ Subárea "Sanidade animal", uma das 22 subáreas da área 4, "Agricultura, florestas e desenvolvimento rural"

No Conselho de Investigação de 7 de Outubro, várias delegações excluíram a possibilidade de a BSE poder influenciar a repartição de fundos entre os programas específicos do programa-quadro e até mesmo entre áreas dos programas específicos de ciências da vida.

Este é o motivo pelo qual não é politicamente possível proceder a uma reafecção a favor da investigação das TSE:

- quer entre programas específicos, o que poderia conduzir a um maior financiamento global (montante considerado necessário) dos programas de ciências da vida em detrimento de outros programas específicos;
- quer entre áreas dos programas específicos de ciências da vida.

Afigura-se, portanto, que a única possibilidade de reafecção é entre áreas dos programas de ciências da vida relevantes para a investigação das TSE.

2. Para se poder obter os 50,7 MECU necessários para o plano de acção, poder-se-á recorrer a três meios complementares (ver quadro 1 do plano de acção):

¹ Poderia envolver de algum modo a subárea 3.4, "Ciência Alimentar Genérica". Poderia envolver igualmente a subárea 4.2, "Política de qualidade".

2.1 Projectos de investigação das TSE actualmente financiados ou em vias de o serem

Estes projectos envolvem 5,9 MECU, 1,5 MECU dos quais foram já atribuídos no âmbito do primeiro convite à apresentação de propostas BIOMED, estando 2,4 MECU e 2 MECU em vias de serem atribuídos aos convites à apresentação de propostas BIOMED e FAIR, cujas datas-limite foram, respectivamente, 17 de Junho e 20 de Setembro de 1996.

2.2 Reaffectação entre as áreas relevantes para as TSE dos programas BIOMED, BIOTECH e FAIR

O montante global que poderá ser reaffectado ascende a 9,8 MECU (8,8 MECU no que respeita ao FAIR e 1 MECU no que respeita ao BIOTECH).

A situação em cada uma das áreas relevantes para as TSE é a seguinte:

•BIOMED 2

O segundo convite à apresentação de propostas, que terminou em 17 de Junho, utilizou já as últimas dotações para as áreas 3 (18,5 MECU) e 4.2 (12,4 MECU). No âmbito da área 3, foram recebidas várias propostas relativas às TSE. Foi possível seleccionar algumas delas, que envolvem um financiamento de cerca de 2,4 MECU (ver ponto 2.1).

O terceiro e último convite à apresentação de propostas foi lançado em 15 de Setembro e não abrange nenhuma das áreas relevantes, uma vez que foram já utilizadas todas as dotações (ver supra).

•BIOTECH 2

O terceiro convite à apresentação de propostas terminou em 18 de Outubro e não abrange a área 4.

O quarto e último convite à apresentação de propostas será lançado em 15 de Junho de 1997. Irá utilizar dotações destinadas à área 4 (4,9 MECU).

Deste montante, poder-se-ia considerar a atribuição de 1 MECU às TSE, ou seja, cerca de 20% do financiamento desta área.

•FAIR

A saúde veterinária, que é uma subárea relevante para as TSE, é apenas uma das 22 subáreas da área 4. Tal facto significa que apenas sobram 12 MECU para 1997 no que respeita às áreas da saúde veterinária, que há que distribuir por várias doenças importantes (salmonelose, raiva, febre aftosa e peste suína), algumas das quais são transmissíveis ao homem. Neste contexto, seria difícil reafectar à BSE mais do que 8,8 MECU, ou seja, 15% da área 4² e cerca de 75% da investigação no domínio da saúde veterinária.

Tal como previsto no programa de trabalho, prevê-se que o convite à apresentação de propostas relativo ao FAIR seja lançado em 15 de Dezembro. Simultaneamente, a Comissão tenciona lançar um convite específico à apresentação de propostas sobre a BSE no âmbito do FAIR com uma dotação de 8,8 MECU. No entanto, é já claro que a eventual reafecção no âmbito do programa FAIR poderá ser insuficiente face às necessidades financeiras e aos temas dos projectos limitados à saúde veterinária que poderiam ser financiados.

2.3 Financiamento suplementar

No que respeita aos três programas específicos de ciências da vida, é, portanto, essencial um financiamento suplementar de 35 MECU em relação ao actual financiamento global do quarto programa-quadro para se poder satisfazer o requisito mínimo de 50 MECU apontado pelo relatório WEISSMANN.

Estes 35 MECU seriam distribuídos pelos temas de investigação (ver quadro 1 do plano de acção) da seguinte forma:

- 16 MECU para o programa BIOMED;
- 7,5 MECU para o programa BIOTECH;
- 11,5 MECU para o programa FAIR.

² Ciência Alimentar Genérica.

IV. Conclusão

Paralelamente a esta comunicação, a Comissão adoptou uma comunicação relativa às linhas de orientação com vista à revisão da proposta de financiamento suplementar do 4º programa-quadro de investigação e desenvolvimento tecnológico. Estas linhas de orientação propõem uma reserva de 35 MECU para a investigação da BSE.

Para que a Comissão tenha competência para poder lançar um convite comum e específico à apresentação de propostas relativo aos três programas de ciências da vida, é necessária a eventual adopção pelo Conselho e pelo Parlamento Europeu de uma posição comum política sobre o financiamento suplementar que envolva um montante adicional e substancial para a investigação das TSE.

Nesse caso, a UE estaria em condições de corresponder rapidamente às expectativas dos cidadãos europeus, graças à aplicação das recomendações do relatório WEISSMANN por intermédio de um plano de acção ambicioso.

2. Por último, a Comissão comunica ao Conselho e ao Parlamento Europeu a intenção de lançar o plano de acção no domínio da investigação das TSE, que se encontra em anexo à presente comunicação, o qual irá envolver um montante global de 50,7 MECU, dos quais 35 MECU provenientes de novos financiamentos.

Este montante será obtido por intermédio de um financiamento suplementar ao 4º programa-quadro de investigação e desenvolvimento, em relação ao qual a Comissão está a elaborar uma segunda revisão da proposta a apresentar ao Conselho e ao Parlamento Europeu.

Iniciativa europeia de investigação no domínio da encefalopatia espongiforme bovina e das encefalopatias espongiformes subagudas

ÍNDICE

1. **Introdução**
2. **Necessidades**
3. **Actuais actividades de investigação no domínio das SE a nível comunitário e nacional**
4. **Parecer do Grupo Weissmann no contexto das actividades de investigação em curso**
 - 4.1 Questões relacionadas com aspectos práticos
 - 4.2 Questões relativas à investigação básica das doenças de priões
5. **Plano de acção relativo a actividades futuras**
 - 5.1 Coordenação das actividades dos Estados-Membros (ver quadro 2)
 - 5.2 Convite específico à apresentação de propostas
6. **Definição de prioridades e medidas financeiras**
 - 6.1 Estimativa do custo global e dos recursos adicionais necessários para o convite específico à apresentação de propostas
 - 6.2 Estimativa do custo global e dos recursos adicionais necessários para a coordenação das actividades entre os Estados-Membros

ANEXOS:

- Quadro 1
- Quadro 2
- Anexo 1

Iniciativa europeia de investigação no domínio da encefalopatia espongiforme bovina e das encefalopatias espongiformes subagudas

1. Introdução

As encefalopatias espongiformes (SE) constituem um grupo de doenças neurodegenerativas transmissíveis e fatais para o ser humano (como o kuru, a doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) e a doença de Gerstmann-Straussler-Scheincker (GSSD)) e para os animais (como o scrapie (tremor epizoótico dos ovinos) e a encefalopatia espongiforme bovina (BSE)).

Estas doenças têm vindo a transformar-se numa área cada vez mais importante de investigação em virtude quer da singularidade dos seus aspectos biológicos, quer da recente epidemia de doenças veterinárias devidas a priões, a qual conduziu à preocupação legítima do público quanto ao risco para a saúde humana decorrente da ingestão de tecidos infectados.

A identificação recente por parte da National CJD Surveillance Unit (Edimburgo, UK), que coordena a rede europeia de vigilância epidemiológica apoiada pelo programa de investigação no domínio da Biomedicina e da Saúde da Comunidade Europeia (BIOMED), de uma possível nova variante clinicopatológica de CJD em quinze adolescentes e adultos jovens suscitou novas preocupações sobre a transmissão do agente da BSE ao homem através da cadeia alimentar.

2. Necessidades

A despeito da investigação básica e clínica existente neste domínio, ainda não foi possível identificar a natureza do agente e continuam por esclarecer muitos factores epidemiológicos das SE. É, portanto, essencial dirigir e incentivar a investigação a nível comunitário e mobilizar novas equipas de investigação para que se logre uma massa crítica.

O Conselho Agricultura de 1-3 de Abril de 1996 sublinhou a necessidade de se intensificar a investigação por forma a abordar muitas das questões ainda pendentes no que respeita à BSE. Também o Conselho Saúde, na sua reunião de Maio de 1996, concluiu que a questão da BSE constitui um problema no domínio da saúde pública, e que, portanto, deveriam ser tomadas todas as medidas adequadas para eliminar o risco de eventual transmissão da doença. Por último, os Ministros da Investigação e o Conselho Investigação de Outubro de 1996 sublinharam a necessidade de se melhorar a cooperação e a coordenação das iniciativas de investigação relativa a temas deste domínio, quer em relação a questões de biologia básica e aplicada e de saúde humana e veterinária, quer em relação ao diagnóstico.

Estas iniciativas, que devem ser implementadas pela Comissão, e poderiam ser designadas por “plano de acção”, irão ser executadas sobretudo por intermédio de actividades de coordenação entre os Estados-Membros e de um convite à apresentação de propostas.

O plano de acção deve identificar as necessidades reais em termos de prioridades de investigação e situação orçamental decorrentes das experiências mais recentes e atender às recomendações do Relatório Weissmann e do Comité Científico Multidisciplinar. Irá igualmente atender às actividades comunitárias de investigação em curso, nomeadamente a propostas recebidas na sequência dos últimos convites à apresentação de propostas dos programas BIOMED e FAIR e a trabalhos efectuados nos Estados-Membros, em curso ou previstos.

3. Actuais actividades de investigação no domínio das SE a nível comunitário e nacional

A investigação no domínio das SE foi patrocinada a nível da UE a partir de 1990. Nesse ano, e para que houvesse uma resposta rápida em relação às necessidades neste domínio, lançou-se um procedimento de emergência e atribuiu-se 1 MECU a três projectos específicos que o Comité Científico Veterinário considerou que abrangiam as áreas mais importantes de investimento na investigação deste domínio.

Os projectos foram implementados no âmbito do programa de IDT no domínio da Competitividade da Agricultura e da Gestão dos Recursos Agrícolas (CAMAR, 1989/1993, um programa específico do 2º programa-quadro) e diziam respeito ao isolamento e identificação do agente infeccioso, à monitorização da presença de BSE em bovinos por intermédio do exame do cérebro em caso de não diagnóstico de raiva e à avaliação de sistemas europeus de tratamento de despojos de matadouro, por forma a apurar a respectiva eficácia contra os agentes do scrapie e da encefalopatia espongiforme bovina.

Em 1991, patrocinou-se um novo projecto, destinado a avaliar o papel das alterações da proteína do príão nos mecanismos patogénicos da BSE e de doenças afins.

A Comissão também participou na organização e financiamento das seguintes iniciativas e seminários:

* Em 1990, organizou-se o seminário da Comunidade Europeia sobre as encefalopatias espongiformes bovinas. Participaram cientistas de 18 países, representantes da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Organização Internacional das Epizootias (OIE). Os trabalhos do seminário, que conduziram ao primeiro livro de referência sobre a BSE, foram publicados por Kluwer Academic Publishers em nome da Comissão.

* Também em 1991 se realizou em Londres um seminário sobre as doenças de príões no ser humano e nos animais. Houve mais de 100 participantes provenientes quer dos Estados-Membros, quer de países terceiros.

* Além disso, a Comissão Europeia e o Central Veterinary Laboratory do Reino Unido organizaram conjuntamente dois seminários relativos ao diagnóstico, em 1990 (Seminário da CCE sobre o Diagnóstico da BSE, de 16-20 de Julho) e em 1991 (Seminário de Diagnóstico da Encefalopatia Espongiforme, de 8-11 de Abril).

Verificou-se ainda a adopção do 3º programa-quadro (1990-1994) de investigação e desenvolvimento tecnológico, que criou as bases para a abordagem da questão da investigação a nível europeu das encefalopatias espongiformes transmissíveis. De

facto, a investigação desta questão foi considerada prioritária em vários programas de investigação da Comunidade Europeia, nomeadamente:

- * O programa no domínio da Agricultura e da Agro-Indústria, incluindo as Pescas (1990-1994), que apoiou um projecto destinado a caracterizar a natureza do agente da BSE;
- * O programa de investigação no domínio da Biomedicina e da Saúde (BIOMED 1, 1990-1994), que apoiou a criação de uma rede de vigilância epidemiológica da doença de Creutzfeldt-Jakob (inicialmente financiado pela Direcção-Geral VI, em 1990, e que aproveitava o projecto EURODEM existente), bem como o desenvolvimento de critérios harmonizados com vista ao diagnóstico neuropatológico da CJD e das encefalopatias espongiiformes humanas afins;
- * O programa de Biotecnologia (BIOTECH 1, 1990-1994), que apoiou um projecto relativo aos mecanismos moleculares envolvidos na patogénese da BSE e de doenças neurodegenerativas análogas e que se destinava igualmente ao desenvolvimento de modelos animais experimentais.

A rede de vigilância epidemiológica da CJD é actualmente a única estrutura existente capaz de fazer uma avaliação sistemática da incidência e da distribuição geográfica desta doença nos cinco países envolvidos. De facto, na sua última reunião (20 de Maio de 1996), o Conselho Saúde propôs que esta estrutura fosse tomada como modelo na implementação da vigilância da CJD a nível dos Estados-Membros.

Em Setembro de 1993, a Comissão consultou o Comité Científico Veterinário da Comunidade Europeia sobre a BSE, tendo os cientistas efectuado investigação neste domínio com vista à avaliação dos dados científicos disponíveis. A Comissão Europeia publicou o livro "Encefalopatias espongiiformes transmissíveis" nela baseado.

Em 1994, o Comité Científico Veterinário publicou um relatório relativo a protocolos de diagnóstico e confirmação laboratorial da BSE e do scrapie. Este relatório foi elaborado em consulta com os responsáveis dos laboratórios comunitários de investigação neste domínio, bem como com vários laboratórios de países terceiros.

Com a adopção do 4º programa-quadro de IDT (1994-1998), as doenças de priões passaram a estar ainda melhor representadas nos programas de investigação da Comunidade Europeia (BIOMED, BIOTECH e FAIR), o que permitiu que esta questão fosse abordada por intermédio de várias metodologias e sob várias perspectivas. Tal facto conduziu ao financiamento de mais três projectos no âmbito do programa BIOMED 2. O mais importante de entre eles utiliza modelos animais para abordar a questão da transmissão entre espécies e para avaliar a eficácia da barreira entre espécies na limitação da transmissão da BSE ao ser humano.

Muito embora os recursos disponíveis sejam limitados, o segundo convite à apresentação de propostas do programa BIOMED 2, cujo prazo termina em 17 de Junho de 1996, irá possibilitar o apoio de algumas propostas neste domínio.

Nos Estados-Membros e nos países associados, a investigação no domínio da BSE foi abordada a dois níveis:

- Investigação clínica e vigilância das SE humanas;
- Biologia básica das SE humanas e veterinárias.

O Anexo 1 apresenta uma descrição das actividades neste domínio empreendidas a nível nacional. O seu texto, que não é exaustivo, foi compilado com base nos dados apresentados na reunião de Directores-Gerais da Investigação dos Estados-Membros (realizada em Junho de 1996, em Bruxelas), a qual se destinava ao intercâmbio de informação sobre as actividades no domínio das SE e ao estabelecimento de mecanismos de reforço da cooperação e da coordenação, bem como nos relatórios apresentados na última reunião do Office International des Epizooties (OIE), realizada entre 8-10 de Outubro de 1996 em Paris.

As acções comunitárias permitiram o reforço do sistema de vigilância da CJD e de doenças afins nos países envolvidos, bem como comparações entre países e o desenvolvimento de procedimentos harmonizados de identificação e caracterização destas doenças.

Este sistema poderia ser utilizado para o desenvolvimento de procedimentos normalizados de identificação e vigilância da doença em todos os Estados-Membros.

4. Parecer do Grupo Weissmann no contexto das actividades de investigação em curso

O Relatório Weissmann apresenta uma análise pormenorizada das necessidades no domínio da investigação da BSE e aborda dois tipos de questões, as relacionadas com aspectos práticos da BSE e as referentes à investigação básica das doenças de priões.

4.1 Questões relacionadas com aspectos práticos

Estas incluem:

4.1.1 A BSE foi transmitida ao homem por via oral?

O aparecimento a partir de 1996 de uma variante clinicopatológica de doença de Creutzfeldt-Jakob aparentemente nova em quinze adolescentes e adultos jovens (14 no UK e 1 em França) suscitou preocupação sobre a eventual transmissão do agente da BSE ao homem através da cadeia alimentar.

Os dados a favor desta possibilidade baseiam-se no facto de o agente da BSE poder ser transmitido experimentalmente por via oral a murganhos, martas, bovinos, cabras e carneiros, podendo ocorrer a conservação das propriedades específicas da espécie do agente da BSE mesmo após a sua passagem por toda uma variedade de animais, como carneiros, porcos, cabras ou murganhos, sendo ele diferente do resultante da passagem do agente do scrapie.

No entanto, face aos conhecimentos actuais, não é possível extrair conclusões definitivas sobre essa possibilidade.

Para se esclarecer melhor esta questão, foram propostas várias abordagens experimentais:

* “Comparação das estirpes do agente recolhidas em doentes afectados pela CJDv com as da BSE e as habituais da CJD, da GSSD e da FFI “ (ponto 1.1 do quadro 1). Estas experiências estão a ser parcialmente efectuadas no Reino Unido e serão apoiadas pelas actividades de investigação comunitárias, muito embora devam ser reforçadas;

* “Alargamento do programa de vigilância da CJD” (ponto 1.2 do quadro 1). Desde 1990 que está a decorrer o programa europeu de vigilância da CJD, que contribuiu para a identificação da nova variante da doença. Esta iniciativa deveria ser reforçada, por forma a abranger todos os Estados-Membros e a assegurar a identificação a nível europeu de todos os casos de CJD que possam corresponder à nova variante desta doença, o reforço da análise epidemiológica dos dados e a identificação de todos os instrumentos epidemiológicos que possam ser necessários para alargar o âmbito da avaliação do risco de transmissão;

* “Transmissão experimental da BSE a primatas por via oral”. Esta abordagem ainda não foi implementada, muito embora seja considerada a melhor forma de se obter uma resposta para a questão supracitada (ponto 4.1 do quadro 1).

4.1.2 Avaliação do risco associado ao consumo de produtos de origem bovina

A avaliação do risco de transmissão da BSE ao ser humano em função da incidência da BSE nos bovinos e do consumo de produtos de origem bovina é uma das questões mais importantes a resolver. Para se poder efectuar uma avaliação de risco adequada, há que implementar as seguintes acções:

* “Alargamento do programa de vigilância da BSE a todos os Estados-Membros e definição de critérios normalizados, generalizados e fiáveis de detecção e caracterização da BSE”

Esta iniciativa irá permitir obter valores exactos sobre a incidência da doença em vários Estados-Membros (ponto 4.2 do quadro 1);

* “Determinação da incidência de doença assintomática em bovinos”, que irá fornecer dados sobre o número de animais que, embora actualmente ainda assintomáticos, apresentam o agente infeccioso no respectivo sistema nervoso (ponto 4.3 do quadro 1).

* “Determinação da infecciosidade do cérebro, da espinal medula e de outros tecidos de bovinos com BSE antes e após o aparecimento de manifestações clínicas” (ponto 4.4 do quadro 1);

* “Determinação do grau de contaminação da carne pelo cérebro/espinal medula nas operações habituais de abate” (ponto 4.6 do quadro 1);

* “Determinação da resposta dos primatas à administração intracerebral ou ingestão do agente da BSE e do efeito cumulativo de doses múltiplas” (ponto 4.7 do quadro 1);

* “Determinação da utilização de miudezas em vários produtos para uso humano antes da proibição e consumo de tais produtos em vários grupos etários e de acordo com vários critérios socioeconómicos” (ponto 4.5 do quadro 1).

Até ao momento, ainda nenhum programa comunitário de investigação apoiou a investigação da avaliação do risco em função do consumo de produtos de origem bovina. Esta área importante de investigação poderia ser abordada sobretudo pelo programa FAIR, embora também pelo programa BIOMED.

4.1.3 Determinação da eventual infecciosidade de produtos de origem bovina infectados pelo agente da BSE, com excepção dos SBO (despojos viscerais de bovinos) (ponto 4.4 do quadro 1)

Actualmente, está comprovada a infecciosidade do cérebro, dos olhos e da espinal medula de bovinos doentes e a da parede intestinal de vitelas experimentalmente infectadas com cérebro de bovinos com BSE.

No entanto, os testes disponíveis para detectar a infecciosidade não são muito sensíveis. Importa, portanto:

“Implementar testes de detecção, por forma a analisar todos os produtos que entrem na cadeia alimentar humana (músculo, leite, queijo e sangue) ou utilizados em medicamentos (gelatina, colagénio, etc)”.

4.1.4 Avaliação dos factores de risco maternos de BSE nos bovinos (ponto 4.8 do quadro 1)

“Determinar a infecciosidade da placenta, sangue, colostro, leite e excrementos de bovinos com BSE por intermédio da utilização de testes sensíveis”.

Foram já efectuados no Reino Unido estudos sobre a transmissão em todo um vasto leque de tecidos provenientes de casos confirmados de BSE, em que se utilizou o murganho como modelo de bioensaio. Até ao momento, todos estes estudos conduziram a resultados negativos. Pretende-se agora repetir estes estudos utilizando um bioensaio mais sensível.

4.1.5 A BSE teve origem em bovinos e foi transmitida ao carneiro nos últimos anos? (ponto 4.1 do quadro 1)

Para abordar esta questão, foi necessário desenvolver as seguintes iniciativas:

- * “Aumentar a vigilância do scrapie em carneiros do Reino Unido”;
- * “Analisar o agente infeccioso obtido em casos recentes de scrapie no que respeita às propriedades da sua estirpe”;
- * “Alimentar bovinos com cérebro infectado pelo scrapie e monitorizar então o aparecimento de uma doença análoga à BSE”.

4.1.6 A BSE pode ser transmitida ao porco e à galinha por via oral? (ponto 4.1 do quadro 1)

A inoculação intracerebral de porcos com o agente da BSE resulta em infecção. A transmissibilidade por via oral da BSE ao porco a partir de cérebros de bovinos com BSE está actualmente a ser testada no Reino Unido. Até ao momento, a inoculação intracerebral do agente da BSE em galinhas ainda não conduziu a sinais de doença.

Seria interessante apurar se se verifica a transmissão porco-porco, nomeadamente por via oral. Propõe-se, portanto:

* “Alimentar e injectar um extracto cerebral de porcos experimentalmente infectados com o agente da BSE em porcos”

4.1.7 Investigação no domínio do diagnóstico (ponto 5.1 do quadro 1)

“Ainda não existe nenhum método mais rápido, específico e sensível para detectar as SE no homem e no animal do que a análise dos tecidos do sistema nervoso central (SNC) e os ensaios de infecciosidade”. Propõe-se, portanto:

* “O desenvolvimento de um ensaio sensível em murganhos transgénicos transportadores de transgenes de bovinos ou de genes PrP de quimeras de bovinos/murganhos”;

* “Investigar os marcadores substitutos”

* “Investigar a presença de PrP^{sc} nas amígdalas e baço humanos”

* “Patrocinar uma instalação de grande dimensão para a análise da infecciosidade da BSE na vitela”

No que respeita a esta questão, o Ministério da Agricultura, Pescas e Alimentação do Reino Unido está a efectuar ensaios de infecciosidade na vitela (actualmente os ensaios mais sensíveis em relação ao agente da BSE) em larga escala. Os bioensaios no murganho são também sensíveis, mas poderão não detectar níveis reduzidos do agente.

O desenvolvimento no domínio do diagnóstico deve ser apoiado pela investigação básica do agente infeccioso.

4.1.8 Inactivação do agente da BSE em várias condições (ponto 5.1 do quadro 1)

“Determinação da cinética da inactivação da infecciosidade da BSE em condições actualmente utilizadas na indústria e análise de procedimentos adicionais”
Isto permitirá determinar a eficácia da inactivação do agente da BSE através de procedimentos utilizados pelas indústrias alimentar e farmacêutica.

A indústria efectuou estudos de inactivação (i.e. gelatina), muito embora estes devam ser melhor validados no âmbito do programa FAIR. Foram recebidos em 1996 os resultados provisórios de um estudo de inactivação da BSE e do scrapie nos processos de tratamento de despojos de matadouro (apoiado pelo programa CAMAR).

4.1.9 Investigação terapêutica (ponto 5.2 do quadro 1)

Actualmente, não há terapêutica disponível. São exemplo de possíveis abordagens no que respeita à investigação neste domínio:

* “Inibição específica da síntese da PrP”;

* “Prevenção da conversão da PrP^c na forma patológica PrP^{sc}”.

Ainda não foi abordada por nenhum programa comunitário de investigação. Deveria basear-se em investigação básica que estabelecesse e identificasse a natureza do agente.

4.1.10 É possível gerar bovinos resistentes à BSE, e, em caso afirmativo, será que teriam uma utilidade prática ? (ponto 5.3 do quadro 1)

Demonstrou-se que a inactivação do gene da proteína do prião (PrP) não tem efeitos prejudiciais significativos no murganho e lhe confere uma protecção absoluta contra a doença. Há que investigar os meios para:

- * “Determinar se os carneiros sem a proteína do prião são viáveis e resistentes ao scrapie”;
- * “Desenvolver métodos de criação de bovinos sem PrP”.

Os bovinos transgénicos sem a proteína do prião poderão ter aplicações práticas na indústria farmacêutica.

4.2 Questões relativas à investigação básica das doenças de priões

São exemplo de questões que merecem ser melhor investigadas:

4.2.1 Natureza do agente infeccioso

Ainda não é conhecida a natureza exacta do agente infeccioso. O reforço da investigação nesta área poderia destinar-se a:

- * “Purificação do agente infeccioso proveniente do cérebro de bovinos com BSE e respectiva análise” (ponto 2.1 do quadro 1);
- * “Identificação da estrutura tridimensional da PrP^c e da PrP^{sc} (ponto 2.4 do quadro 1).

Vários programas comunitários abordam actualmente esta questão.

4.2.2 Multiplicação do agente

Para avaliar a questão da multiplicação, há que adoptar as abordagens que se seguem:

- * “Determinar se a PrP^c pode ser convertida in vitro no agente infeccioso” (ponto 2.4 do quadro 1);
- * “Determinar quais os componentes (receptores, etc.) necessários para a propagação do agente infeccioso” (ponto 2.2 do quadro 1).

4.2.3 Patogénese (ponto 2.2 do quadro 1)

Ainda não se conhece a patogénese da doença. Há que efectuar investigação com vista a obter conhecimento sobre o mecanismo patogénico preciso, os tipos de células e de tecidos que permitem a replicação do agente infeccioso e os requisitos bioquímicos de tal processo.

Está actualmente a ser apoiado um projecto de investigação a nível comunitário relativo à questão da patogénese das SE. O projecto, apoiado no âmbito do programa BIOMED 2, destina-se a avaliar o papel da proteína do prião na activação das células gliais como mecanismo desencadeador da sequência de acontecimentos que conduzem eventualmente à neurodegenerescência.

4.2.4 Transporte do agente infeccioso (ponto 2.2 do quadro 1)

Há que prosseguir a investigação sobre a questão do transporte do agente no organismo, por forma a:

- * “Determinar onde e de que modo o agente entra no organismo após a ingestão”;
- * “Determinar como é que o agente passa da periferia para o sistema nervoso central e vice-versa”.

4.2.5 Investigação de várias estirpes diferentes do agente (ponto 2.3 do quadro 1)

Há que prosseguir a investigação destinada a:

- * “Explicar qual a característica molecular do agente infeccioso que determina a especificidade da estirpe”.

Os mecanismos de propagação do prião e as características da especificidade das estirpes estão a ser parcialmente analisadas num projecto comunitário de investigação actualmente em curso apoiado no âmbito do programa BIOMED 2.

4.2.6 Susceptibilidade do hospedeiro ao agente infeccioso (ponto 2.6 do quadro 1)

Há que efectuar investigação nesta área com vista a:

- * “Identificar os factores genéticos que contribuem para a susceptibilidade e determinam o período de incubação”;
- * “Determinar quais os factores para além da PrP que determinam a barreira entre espécies”.

A identificação dos factores genéticos que poderão contribuir para a susceptibilidade à doença está actualmente a ser parcialmente analisada num projecto comunitário de investigação actualmente em curso apoiado no âmbito do programa BIOMED 2.

4.2.7 Função natural da PrP (ponto 2.4 do quadro 1)

De momento, desconhece-se a sua função. Há que efectuar investigação para aumentar o conhecimento sobre a função normal desta proteína e para caracterizar o que sucede na sua ausência.

5. Plano de acção relativo a actividades futuras

O plano de acção foi elaborado tendo em conta as recomendações propostas pelo Relatório Weissmann e pelo Comité Científico Multidisciplinar, bem como a análise das iniciativas de investigação comunitárias e nacionais. Irá comportar dois níveis:

- Coordenação das actividades dos Estados-Membros;
- Um convite específico à apresentação de propostas, por forma a criar uma massa crítica que congregue os melhores centros de investigação europeus.

5.1 Coordenação das actividades dos Estados-Membros (ver quadro 2)

Para que possam ser comparáveis, é essencial a harmonização da recolha de dados e de critérios de diagnóstico relativos à detecção e identificação da ou das doenças a nível dos Estados-Membros.

A coordenação das actividades dos Estados-Membros deve, portanto, assegurar essencialmente:

- a) Harmonização das definições de casos com vista à recolha e análise de dados, bem como à divulgação de informação, para assegurar uma vigilância adequada;
- b) Procedimentos harmonizados de detecção precoce e diagnóstico da ou das doenças;
- c) A actualização contínua e a divulgação dos conhecimentos científicos neste domínio;
- d) A divulgação fácil e rápida destes dados;
- e) A activação de um sistema de alerta precoce caso ocorram progressos cruciais;
- f) Actividades de intercâmbio e mobilidade, incluindo a formação do pessoal de investigação;
- g) A inventariação contínua da evolução dos programas nacionais de investigação;
- h) A instituição de procedimentos harmonizados e do controlo da qualidade dos métodos de diagnóstico das SE humanas e veterinárias.

Para este efeito, há que promover a coordenação dos centros nacionais de referência especializados nas SE, designadamente através da criação de uma rede de investigação destes centros destinada:

- A elaborar e utilizar critérios harmonizados de recolha e avaliação de dados, definição de casos e classificação das doenças;
- A desenvolver um sistema de comunicação em linha eficaz (através da informatização);
- Ao intercâmbio de pessoal.

Os participantes deveriam poder harmonizar e partilhar os meios e serviços científicos e técnicos fornecidos por cada centro aprovado. A rede deve adoptar uma abordagem orientada para os utilizadores que proporcione aos investigadores europeus a distribuição regular e o acesso a dados e actividades de formação relevantes.

Esta coordenação com os Estados-Membros irá requerer a participação activa dos Comités de programa relevantes.

5.2 Convite específico à apresentação de propostas

Foram identificadas as seguintes áreas de investigação (ver quadro 1 e ponto 7.1 da ficha financeira):

5.2.1 Investigação clínica epidemiológica, e social das SE humanas (ver ponto 1 do quadro 1)

A prossecução da análise da incidência, características clínicas e factores de risco das doenças do tipo da CJD nos países europeus irá ser provavelmente crucial para a avaliação da eventual alteração da incidência destas doenças.

Há, portanto, que prosseguir o reforço e ainda maior desenvolvimento da vigilância epidemiológica da CJD e das doenças afins, com vista a avaliar:

- 1.1 A comparação entre estirpes de agentes obtidos em doentes com a variante de CJD e as estirpes da BSE, da CJD “normal”, da GSSS e da FFI.(Insónia Fatal Familiar)
- 1.2 A incidência (incluindo a reavaliação dos casos já diagnosticados de CJD), a distribuição geográfica e o papel de vários factores de risco específicos (genótipo, dieta, exposição e ambiente);
- 1.3 A investigação sobre a noção da população quanto ao risco inerente às doenças de príões.

5.2.2 Agente infeccioso e respectivos mecanismos de transmissão (ver ponto 2 do quadro 1)

Desconhece-se a estrutura precisa do agente, bem como os respectivos mecanismos de transmissão.

Há que efectuar investigação destinada à melhor caracterização do agente e dos mecanismos envolvidos no processo patológico, por forma a avaliar:

- 2.1 A caracterização do agente;
- 2.2 Os mecanismos de propagação, transporte e patogénese, incluindo a elucidação de eventuais relações comuns com outras doenças neurodegenerativas;
- 2.3 A caracterização das várias estirpes e comparação das estirpes do scrapie com as da BSE;
- 2.4 A estrutura quer da PrP^{sc} quer da PrP^c, a função normal da PrP^c e os mecanismos de conversão da PrP^c em PrP^{sc};
- 2.5 A base da barreira entre espécies, que limita a transmissão intra- e inter-espécies;
- 2.6 Os factores de susceptibilidade no que respeita ao desenvolvimento de doenças de príões humanas e veterinárias.

5.2.3 Diagnóstico das SE (ver ponto 3 do quadro 1)

Apesar da sua necessidade premente, não se encontram actualmente disponíveis instrumentos com vista ao diagnóstico precoce. Há que efectuar, portanto, investigação que possibilite a elaboração de instrumentos de diagnóstico com vista:

- 3.1 Ao aperfeiçoamento das culturas de células e dos bancos de tecidos e células;
- 3.2 Ao desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos e sensíveis, incluindo marcadores substitutos, especialmente em animais vivos e no homem;
- 3.3 Ao desenvolvimento de um ensaio sensível em murganhos transgénicos portadores de transgenes de bovinos ou de genes PrP de quimeras de bovino/murganho.

5.2.4 Avaliação do risco das SE (ver ponto 4 do quadro 1)

Os dados epidemiológicos geraram preocupação sobre a eventual relação entre a chamada variante de CJD e o consumo de produtos derivados de bovinos com BSE. Além disso, o agente da BSE é transmissível por via oral a um certo número de espécies, como o murganho, a marta, o gato, os bovinos, o carneiro, a cabra e vários outros ruminantes. Para se proceder à estimativa do risco de transmissão da doença, há que abordar as seguintes áreas:

- 4.1 Avaliação das modalidades de transmissão das SE (incluindo a transmissão por via oral) dos bovinos para o homem e para outros animais utilizados na alimentação e de vectores ambientais (como acarídeos);
- 4.2 Programa de vigilância alargada da BSE e das doenças afins;
- 4.3 Identificação de doença subclínica nos bovinos;
- 4.4 Determinação do grau de infecciosidade dos tecidos bovinos e dos produtos obtidos a partir de bovinos que entrem na cadeia alimentar humana ou sejam utilizados em produtos farmacêuticos ou cosméticos;
- 4.5 Exposição potencial do ser humano;
- 4.6 Determinação do grau de contaminação da carne pelo cérebro/espinal medula nas operações habituais de abate;
- 4.7 Determinação da resposta à ingestão e à inoculação intracerebral do agente da BSE, bem como do efeito cumulativo de doses múltiplas;
- 4.8 Investigação de possíveis mecanismos biológicos de transmissão materna da BSE.

5.2.5 Tratamento e prevenção das SE (ver ponto 5 do quadro 1)

De momento, não há terapêuticas disponíveis. Há que reforçar a investigação neste campo com vista a:

- 5.1 Avaliar e desenvolver procedimentos de inactivação actualmente utilizados pela indústria (alimentar, farmacêutica e dos cosméticos);
- 5.2 Desenvolver abordagens terapêuticas;
- 5.3 Desenvolver métodos de geração de bovinos e carneiros sem a PrP e utilização prática de tais animais.

6. Definição de prioridades e medidas financeiras

Desde 1990 que a União Europeia tem estado envolvida na investigação das SE. Esta iniciativa conduziu ao apoio de 11 projectos de investigação integrados no âmbito de vários programas de investigação comunitários (CAMAR, BIOMED 1 e 2, BIOTECH 1 e AIR), que envolveu uma contribuição orçamental global de 3,545 MECU (2,120 MECU no decurso dos 2º e 3º programas-quadro e 1,425 MECU no 4º programa-quadro).

O quadro 1 indica a estimativa do custo global, bem como os recursos necessários para abordar as prioridades de investigação no domínio da BSE e das doenças associadas a priões no período de 1997-1998.

O convite específico à apresentação de propostas descrito no ponto 5 identifica cinco áreas prioritárias no domínio das SE que necessitam de mais investimento.

A repartição apresentada para cada área baseia-se no pressuposto de que se deve apoiar pelo menos um, e, em vários casos, mais do que um projecto de investigação para implementar totalmente as prioridades de investigação descritas.

A criação de um projecto comunitário de investigação típico envolve até cinco laboratórios de investigação, sendo a contribuição média por laboratório e por ano de 100 000 ECU. Comprovou-se que este montante abrange o salário de um cientista (66 000 ECU/ano), metade do salário de um técnico (20 000 ECU/ano) e os consumíveis e o equipamento necessários para que o laboratório possa efectuar as tarefas de investigação.

No que respeita à implementação de uma acção concertada, em que o principal objectivo é o intercâmbio de informação e a congregação de várias competências e metodologias, calcula-se que a contribuição média necessária para implementar o trabalho é de 10 000 ECU por laboratório e por ano. Esta contribuição abrange as despesas de deslocação a reuniões, o intercâmbio de pessoal a curto prazo e o intercâmbio de material de cada laboratório.

No que respeita à implementação de uma instalação centralizada, definida como um instrumento único de serviço genérico destinado aos outros projectos apoiados pelo programa de acção específico com vista à normalização, a experiências conjuntas, à recolha e à análise de dados, com acesso a produtos específicos, materiais experimentais e serviços especializados (como competências no domínio da investigação de primatas), o financiamento comunitário poderá abranger até 100% do custo dos serviços fornecidos por essa instalação aos centros de investigação, universidades e empresas que participem em acções a custos repartidos ou em acções concertadas.

6.1 Estimativa do custo global e dos recursos adicionais necessários para o convite específico à apresentação de propostas

O ponto 7.1 da ficha financeira descreve a totalidade dos recursos financeiros necessários para implementar cada uma das áreas apontadas no convite específico à apresentação de propostas.

6.1.1 Investigação clínica, epidemiológica e social das SE humanas

A implementação desta área será assegurada do ponto de vista financeiro pelo programa BIOMED 2, que é o programa específico mais importante no domínio da investigação das SE humanas.

O programa BIOMED 2 está actualmente quase concluído, tendo já sido lançados todos os convites à apresentação de propostas. Não é, portanto, exequível encarar a redistribuição dos recursos financeiros. No entanto, na sequência do último convite à apresentação de propostas do BIOMED 2, prevê-se que seja possível apoiar um projecto.

Por conseguinte, e para que se possa implementar esta área de investigação, são necessários recursos adicionais.

6.1.2 Agente infeccioso e respectivos mecanismos de transmissão

A implementação deveria fazer-se no âmbito de 3 programas específicos (BIOMED 2, BIOTECH 2 e FAIR), consoante as questões específicas a abordar.

Actualmente, as actividades em curso desta área de investigação no âmbito do programa BIOMED 2 abordam parcialmente questões como os mecanismos patogénicos das doenças de priões, a estrutura da proteína do prião normal e anormal, a base da barreira entre espécies e os factores de susceptibilidade em relação às doenças de priões humanas, ascendendo a contribuição comunitária global a 1,425 MECU. Além disso, na sequência do 2º convite à apresentação de propostas do programa BIOMED 2 (data-limite: 17 de Junho de 1996), prevê-se uma nova dotação orçamental de 1,3 MECU.

Poder-se-ia proceder a uma reafecção orçamental limitada no âmbito dos programas BIOTECH 2 e FAIR com vista à abordagem de questões específicas, como os mecanismos de propagação, transporte e patogénese do prião.

Por conseguinte, e com vista a implementar toda a investigação neste domínio, são necessários recursos adicionais.

6.1.3 Diagnóstico das SE

Esta área de investigação será implementada por intermédio dos três programas. De momento, não há actividades de investigação comunitárias em curso relativas à implementação das prioridades descritas.

Os convites ainda a decorrer dos programas BIOMED 2 e FAIR poderiam mobilizar financiamento com vista à abordagem da questão do desenvolvimento de testes de diagnóstico precoce rápidos e sensíveis. Também aqui se poderia proceder a uma reafecção orçamental para esta área de investigação a partir dos programas BIOTECH 2 e FAIR.

Por conseguinte, e com vista a uma implementação adequada, são necessários recursos adicionais.

6.1.4 Avaliação do risco das SE

As áreas de investigação estão abrangidas pelos programas BIOMED 2, BIOTECH e FAIR.

De momento, não há actividades de investigação comunitárias em curso relativas à abordagem desta questão.

Poder-se-ia prever a reafecção de recursos financeiros do programa FAIR para este domínio. Esta iniciativa irá permitir o início do apoio financeiro de projectos relativos a áreas como as da avaliação das modalidades de transmissão da BSE, da determinação da infecciosidade dos tecidos bovinos e a da avaliação do risco de transmissão materna da BSE.

Por conseguinte, e com vista à implementação integral da questão importante das modalidades de transmissão da BSE (incluindo a transmissão por via oral), em que poderão ser necessários estudos em primatas (BIOMED 2), poderão ser necessários recursos adicionais.

6.1.5 Tratamento e prevenção das SE

Esta área abrange abordagens de investigação com vista ao desenvolvimento de processos de inactivação, compostos terapêuticos e estratégias de prevenção e poderia integrar-se no âmbito de 3 programas específicos (BIOMED 2, BIOTECH e FAIR), consoante a questão em causa.

De momento, não há actividades de investigação comunitárias em curso relativas à abordagem destas questões.

Prevê-se a possibilidade de reafecção de recursos financeiros para o programa FAIR, o que possibilitará o início da investigação de apoio nesta área.

São necessários recursos adicionais com vista à implementação integral das tarefas.

6.2 Estimativa do custo global e dos recursos adicionais necessários para a coordenação das actividades entre os Estados-Membros

A estimativa do custo global da implementação integral desta actividade, baseada no pressuposto de que haverá a participação de um laboratório por Estado-Membro, consta do ponto 7.1 do quadro 2 da ficha financeira.

ESTIMATIVA DO CUSTO GLOBAL E DOS RECURSOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA A ABORDAGEM DAS PRIORIDADES DE INVESTIGAÇÃO NO DOMÍNIO DA BSE E DAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES SUBAGUDAS (1997-1998)

QUADRO 1

Area de investigação	Prioridade	Estimativa do custo global ** (MECU)	Actual contribuição da UE *** (MECU)	Perspectivas de financiamento da UE (MECU)	Possível financiamento comunitário com reafecções (MECU)	Recursos adicionais ** necessários (MECU)
<i>1. Investigação clínica, epidemiológica e social das SE humanas _</i>						
1.1 Comparação entre estirpes de agentes obtidos em doentes com a variante de CJD e as estirpes da BSE, da CJD "normal", da GSSS e da FFI _ *	A	1,5				1,5 Biomed
1.2 Incidência (incluindo a reavaliação dos casos já diagnosticados de CJD), distribuição geográfica e papel de vários factores de risco específicos (genótipo, dieta, exposição e ambiente) _ *	A	2,0		0,5 Biomed		1,5 Biomed
1.3 Processo de identificação de casos suspeitos, bem como a sensibilidade do sistema de vigilância	A	0,5				0,5 Biomed
1.4 Investigação sobre a noção da população quanto ao risco inerente às doenças de priões _	A	0,5				0,5 Biomed
<i>2. Agente infeccioso e respectivos mecanismos de transmissão</i>						
2.1 Caracterização do agente _ *	A	2,5				2,5 Biotech/Fair
2.2 Mecanismos de propagação, transporte e patogénese (em especial da possibilidade de transmissão por via oral). incluindo a elucidação de eventuais relações comuns com outras doenças neurodegenerativas _ *	A	4,8	0,4 Biomed	0,4 Biomed	0,5 Biotech	3,5 Biotech/Biomed/Fair
2.3 Caracterização das várias estirpes e comparação das estirpes do scrapie com as da BSE _ *	A	0,8			0,3 Fair	0,5 Biomed/Biotech
2.4 Estrutura quer da PrP ^{sc} quer da PrP ^c , a função normal da PrP ^c e os mecanismos de conversão da PrP ^c em PrP ^{sc} in vitro _ *	A	1,5	0,5 Biomed	0,5 Biomed		0,5 Biomed/Biotech
2.5 Base da barreira entre espécies, que limita a transmissão intra- e inter-espécies _ *	A	1,4	0,5 Biomed	0,4 Biomed		0,5 Biomed/Biotech

2.6 Factores de susceptibilidade no que respeita ao desenvolvimento de doenças de priões humanas e veterinárias _*	A	1,1	0,1 Biomed		0,5 Fair	0.5 Biomed
<i>3. Diagnóstico das SE</i>						
3.1 Aperfeiçoamento das culturas de células e dos bancos de tecidos e células _*	A	1,0			0,5 Biotech	
3.2 Desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos e sensíveis, incluindo marcadores substitutos, especialmente em animais vivos e no homem _*	A	7,6		2,0 Fair	1,5 Fair	
3.3 Desenvolvimento de um ensaio sensível em murganços transgénicos portadores de transgenes de bovinos ou de genes PrP de quimeras de bovino/murganço _*	A	1,3		0,6 Biomed	0,5 Fair	
<i>4. Avaliação do risco das SE</i>						
4.1 Avaliação das modalidades de transmissão (incluindo a transmissão por via oral) a partir de bovinos para o homem e para outros animais utilizados na alimentação _*	A	4,5				4,5 Biomed/Fair
4.2 Programa de vigilância alargada da BSE e das doenças afins _*	A	2,0				2,0 Fair****
4.3 Identificação de doença subclínica nos bovinos *	A	2,0			2,0 Fair	
4.4 Determinação do grau de infecciosidade dos tecidos bovinos e dos produtos obtidos a partir de bovinos que entrem na cadeia alimentar humana ou sejam utilizados em produtos farmacêuticos ou cosméticos _*	A	3,5			1,5 Fair	2,0 Fair/Biotech
4.5 Exposição potencial do ser humano _*	A	0,5				0,5 Biomed
4.6 Determinação do grau de contaminação da carne pelo cérebro/espinal medula nas operações habituais de abate *	A	0,5			0,5 Fair	
4.7 Determinação da resposta à ingestão e à inoculação intracerebral do agente da BSE. bem como do efeito cumulativo de doses múltiplas *	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
4.8 Investigação de possíveis mecanismos biológicos de transmissão materna da BSE *	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
<i>5. Tratamento e prevenção das SE</i>						
5.1 Avaliação e desenvolvimento de procedimentos de inactivação actualmente utilizados pela indústria (alimentar, farmacêutica e dos cosméticos) *	A	1,7			1,0 Fair	0,7 Fair/Biotech
5.2 Desenvolvimento de abordagens terapêuticas _*	A	2,0				2,0 Biomed/Biotech
5.3 Criação de bovinos e carneiros sem PrP _*	C	0,5				0,5 Fair
TOTAL		45,7	1,5	4,4	9,8	30,0

Prioridades: A > B > C

* Relatório Weissmann

_ Contexto da proposta de iniciativa europeia do Conselho Investigação de 7 de Outubro de 1996

** Parte-se do seguinte pressuposto: 100 000 ECU por laboratório e por ano (incluindo 1 cientista durante 12 meses = 66 000 ECU, 1/2 técnico durante 12 meses = 20 000 ECU e consumíveis e equipamento).

*** Contribuição da UE ao abrigo do 4º programa-quadro

**** Em colaboração com as autoridades nacionais

ESTIMATIVA DO CUSTO GLOBAL E DOS RECURSOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA COORDENAR AS ACTIVIDADES DOS ESTADOS-MEMBROS NO DOMÍNIO DA BSE E DAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES SUBAGUDAS (1997-1998)

QUADRO 2

Area de investigação	Prioridade	Estimativa do custo global ** (MECU)	Actual contribuição da UE (MECU)	Perspectivas de financiamento da UE (MECU)	Possível financiamento comunitário com reafecções (MECU)	Recursos adicionais ** necessários (MECU)
A. Harmonização das definições de casos com vista à recolha e análise de dados, bem como à divulgação de informação, para assegurar uma vigilância adequada	A	1,00				1,00
B. Procedimentos harmonizados de detecção precoce e diagnóstico da ou das doenças _	A	0,50				0,50
C. Actualização contínua e divulgação dos conhecimentos científicos neste domínio _	A	0,35				0,35
D. Divulgação fácil e rápida destes dados _	A	0,35				0,35
E. Activação de um sistema de alerta precoce caso ocorram progressos cruciais _	A	0,35				0,35
F. Actividades de intercâmbio e mobilidade, incluindo a formação do pessoal de investigação _	A	0,60				0,60
G. Inventariação contínua da evolução dos programas nacionais de investigação _	A	0,35				0,35
H. Harmonização e controlo dos métodos de diagnóstico das SE humanas e veterinárias _	A	1,50				1,50
TOTAL		5,0				5,0

_ Contexto da proposta de iniciativa europeia do Conselho Investigação de 7 de Outubro de 1996

** No que respeita às áreas A e H, parte-se do seguinte pressuposto: +/- 75 000 ECU por laboratório em cada Estado-Membro ou país associado durante 2 anos (incluindo 1/2 cientista, consumíveis, deslocações e equipamento) e 10 000 ECU adicionais para o laboratório responsável pela coordenação global.
 No que respeita às áreas B, C, D, E e F, parte-se do seguinte pressuposto: +/- 20 000 ECU por laboratório em cada Estado-Membro ou país associado durante 2 anos (incluindo 1/4 cientista, 1 técnico, equipamento, consumíveis e deslocações).
 No que respeita à área F, parte-se do seguinte pressuposto: +/- 35 000 ECU por laboratório em cada Estado-Membro ou país associado durante 2 anos.

DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES NACIONAIS DE INVESTIGAÇÃO NO DOMÍNIO DA BSE/CJD

ANEXO 1

ESTADOS-MEMBROS

1. Áustria

A investigação das encefalopatias espongiformes (SE) na Áustria está centrada no Departamento de Neuropatologia e Neuroquímica do Instituto de Neurologia da Universidade de Viena.

As principais áreas de investigação deste centro são a epidemiologia (o departamento efectuou um estudo epidemiológico sobre a incidência de CJD na Áustria) e a neuropatologia das SE humanas (CJD e doença de Gerstmann-Straussler-Scheincker (GSSD)).

Além disso, este departamento coordena um programa comunitário de investigação (que congrega 100 laboratórios europeus de neuropatologia e investigação básica) relativo ao diagnóstico neuropatológico e à investigação em tecidos das SE humanas. Esta rede definiu critérios de diagnóstico neuropatológico e sobre a manipulação de tecidos no que respeita às SE humanas.

2. Bélgica

Este país está envolvido na investigação das seguintes áreas relativas às SE:

* Vigilância epidemiológica da BSE/scrapie, financiada pelo Ministério da Agricultura. Até ao momento, não foi ainda instituído nenhum programa específico sobre as SE.

3. Dinamarca

Até ao momento, não foi ainda instituído nenhum programa específico sobre as SE. Foi criado um novo registo nacional relativo à CJD e vai ser desenvolvido um programa de rastreio de mutações da PrP.

4. Finlândia

A investigação neste domínio está centrada nas seguintes áreas:

- * Neuropatologia das SE humanas;
- * Vigilância das SE humanas (forma familiar de CJD);
- * Patologia molecular das SE.

Estes trabalhos estão a ser efectuados na Universidade de Helsínquia. Até ao momento, não foi ainda instituído nenhum programa específico sobre o tema.

5. França

Em 1990, foi instituído um centro nacional de referência sobre as SE veterinárias (CNEVA, em Lyon). Em 1996, foi criado um Comité Consultivo Nacional de Peritos.

Há 16 laboratórios a trabalhar no domínio das doenças de priões. As principais áreas de investigação incluem:

- * A caracterização das estirpes francesas da BSE (CNEVA, Lyon);
- * A caracterização do polimorfismo do gene da PrP associado à resistência ao scrapie (INRA, Toulouse);
- * Caracterização do número de bovinos infectados num rebanho em que tenha sido detectado um único caso (CNEVA, Lyon);
- * Investigação de novos instrumentos de diagnóstico

- * Investigação dos critérios de inactivação da MBM (farinha carne e osso) (CNEVA, INRA, CEMAGREF; por implementar)
- * Estudos de transmissão (com animais transgénicos) e estudos sobre a estrutura do agente e sobre a função da PrP. Incluem:
 - O estudo do papel do sistema imunológico no desenvolvimento do príão nas fases precoces de infecção;
 - O papel da PrP no desenvolvimento da doença;
 - Estudos in vitro da PrP normal e patológica, com recurso a um modelo celular;
 - Estudos de conformação no que respeita à estrutura da PrP;
 - Localização celular da PrP normal e patológica e estrutura das placas amilóides;
 - Investigação da possibilidade de bloquear a acumulação da PrP em várias fases da doença, através do recurso a dois modelos experimentais;
 - Análise dos mecanismos de transmissão da doença.
- * Investigação epidemiológica, incluindo a dos factores de risco do desenvolvimento de SE (genéticos, dietéticos e ambientais):
 - Vigilância da CJD e de doenças afins;
 - Investigação dos factores genéticos que favorecem o desenvolvimento das SE e sua comparação com os da doença de Alzheimer e doenças afins;
 - Seguimento genético e clínico de uma coorte de 1000 pessoas que receberam hormona do crescimento aparentemente contaminada com o agente infeccioso (em 1984-1985) e em que foram diagnosticados 35 casos de CJD.

O trabalho supracitado está a ser efectuado nas Unidades 9026 (Bordéus), 2420 e 2431 (Gif sur Yvette) e 9045 (Villejuif) do CNRS, nas Unidades 415 (Lille), 153 e 360 (Paris), 180 e 431 (Montpellier) do INSERM, no INRA (Jouy-en-Josas, Tours e Toulouse) e no CEA-DSV (Fontenay-aux-Roses)

6. Alemanha

Na Alemanha, a investigação das TSE é apoiada pelos Ministérios da Investigação, da Saúde e da Agricultura. As principais áreas de investigação envolvem as SE veterinárias e humanas nas seguintes áreas:

- * Estrutura e função da PrP, incluindo a estrutura e transformação estrutural da proteína infecciosa do príão e o mapeamento estrutural
- * Patogénese, função e terapêutica, incluindo a investigação dos mecanismos patogénicos das SE em culturas de células de % PrP murganho, a utilização de % PrP murganho como sistema experimental para a investigação da infecciosidade e da biologia celular das proteínas dos príões, a caracterização dos domínios das proteínas dos príões responsáveis pela doença e a quimioprofilaxia e quimioterapia das infecções por príões.

Este trabalho está a ser efectuado no Centro Alemão de Primatas, no Instituto de Neuropatologia (Göttingen), no DKFZ (Heidelberg), no Instituto Robert Koch (Berlim), no Instituto de Biologia Molecular (Munique), no Instituto Federal de Investigação de Doenças Veterinárias (Tübingen), no Instituto de Química Fisiológica (Mainz), no Instituto de Biologia Física (Düsseldorf) e no GBF, Structural Research (Braunschweig).

7. Grécia

A investigação no domínio das SE efectua-se nas seguintes áreas:

- * Estudo comparativo dos hidratos de carbono em cérebros de vacas normais e com BSE;
- * Aperfeiçoamento do diagnóstico do scrapie e estudo do seu agente infeccioso;
- * Caracterização do agente infeccioso da BSE. A Universidade de Tessalónica (Departamento de Farmacologia) é a coordenadora da investigação comunitária sobre este tema. Além disso, este laboratório está a participar em três outros projectos comunitários de investigação.

Os organismos promotores são a Fundação Nacional Grega de Investigação, o Ministério Grego do Desenvolvimento e o Centro Nacional de Programação de Chipre.

Até ao momento, não foi ainda instituído nenhum programa específico sobre as SE.

8. Irlanda

A investigação neste domínio está a decorrer sobretudo no Laboratório de Investigação Veterinária Abbottown (Dublin) e no Departamento de Zoologia do Colégio Universitário de Dublin.

A principal área de investigação abrange o desenvolvimento de antisoros policlonais de coelho contra determinados peptídeos PrP sintéticos, os quais foram analisados por métodos imuno-histoquímicos no que respeita à sua capacidade de diferenciarem tecidos afectados pela BSE e pelo scrapie de tecidos sem essas doenças.

Recentemente, foi instituído um Comité Científico com vista à definição das prioridades neste domínio.

9. Itália

A Itália está a efectuar investigação neste domínio em duas grandes áreas:

*** Vigilância**

- Epidemiologia da CJD e de outras encefalopatias relacionadas com os priões humanas e veterinárias;
- Identificação dos doentes com mutações e/ou polimorfismo do gene PrPN;
- Recolha de dados sobre doentes com CJD em instituições seleccionadas e estudos de focos familiares, com identificação dos genótipos e de eventuais mutações pontuais;

*** Neuropatologia e investigação básica**

- Identificação de novos fenótipos destas doenças;
- Estudo de peptídeos PrP sintéticos: efeitos biológicos e propriedades físico-químicas relevantes em termos biológicos e interacção com as membranas plasmáticas;
- Estudo de células com fragmentos PrPN com mutações;
- Interacção medicamentos-amilóide in vitro e in vivo.

O Conselho Nacional de Investigação (CNP) lançou recentemente um projecto de investigação estratégica no domínio da BSE que abrangia:

- * A fisiopatologia das SE;
- * A investigação dos mecanismos de transmissão entre raças italianas.

O Ministério da Saúde, por intermédio do Instituto de Zooprofilaxia e de Doenças Veterinárias, está a patrocinar o programa “Medidas globais de vigilância permanente da BSE”.

O Istituto Superiore di Sanità está a apoiar o registo nacional de vigilância da CJD (coordenador: Prof. M. Pocchiari).

As duas principais instituições italianas envolvidas na investigação deste domínio são o Istituto Superiore di Sanità (Roma) e o Istituto Neurologico Carlo Besta (Milão).

10. Países Baixos

As principais áreas de investigação no domínio das SE incluem:

- * O desenvolvimento de instrumentos destinados a métodos de diagnóstico do scrapie e da BSE.
- * Estudos antigénicos da proteína do prião bovina;
- * Detecção da PrP no cérebro por métodos imuno-histoquímicos, com vista ao diagnóstico do scrapie;
- * Detecção por métodos imuno-histoquímicos da proteína do prião em tecidos linfóides de

carneiros doentes e infectados;

* Resistência genética ao scrapie.

O trabalho supracitado está a decorrer no Instituto de Ciências e Saúde Veterinária (ID-DLO) de Lelystad. Além disso, este instituto coordena um programa comunitário de investigação destinado a avaliar o papel da PrP^{sc} na activação glial.

Este país, graças ao trabalho efectuado pelo Departamento de Epidemiologia e Bioestatística da Faculdade de Medicina da Universidade Erasmus, também esteve fortemente envolvido na vigilância epidemiológica da CJD, no âmbito do projecto comunitário de investigação sobre a vigilância desta doença.

O Conselho de Saúde Neerlandês está actualmente a elaborar uma estratégia de investigação das SE, a qual estará disponível dentro em breve.

11. Portugal

Foi recentemente instituído um programa nacional de vigilância do scrapie. Portugal está também a lançar as bases com vista à criação de um registo nacional de CJD.

12. Espanha

Até ao momento, não foi ainda instituído nenhum programa específico de investigação das SE. Este país tem estado a participar, na qualidade de observador, na rede europeia de vigilância da CJD e está a criar um registo nacional desta doença.

13. Suécia

Não foi ainda instituído nenhum programa específico sobre as SE. Não apresenta casos de BSE e apresenta apenas poucos casos de scrapie.

14. Reino Unido

As prioridades da investigação pública sobre as SE veterinárias assentam actualmente nas necessidades específicas, à medida que estas vão sendo identificadas, bem como no parecer do Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC).

O programa do Ministério da Agricultura, Pescas e Alimentação (MAFF) é complementado pelos programas de investigação do Biotechnological and Biological Science Research Council (BBSRC), do Medical Research Council (MRC), do Ministério da Saúde (DH) e do Wellcome Trust.

A coordenação entre estes grupos faz-se através de ligações a vários níveis, das quais a mais recente é feita por intermédio do Transmissible Spongiform Encephalopathy Research and Development Funders, que é presidido pelo Ministério da Saúde.

Foram abordadas cinco áreas principais (definidas no Relatório do SEAC de 1995), as quais abrangem as doenças de príões humanas e veterinárias:

a) Natureza do agente

A investigação relativa a esta questão está a ser patrocinada pelo MAFF, pelo BSEP e pelo Biotechnological and Biological Science Research Council (BBSRC), pelo MRC, pelo BBSRC/MRC Core e pelo Wellcome Trust. As instituições envolvidas incluem as Universidades de Edimburgo e de Reading, o Imperial College of Science, Technology and Medicine de Londres, o Animal Health Trust e o Institute for Animal Health.

b) Alterações patológicas

A investigação neste domínio está a ser efectuada pelas Universidades de Edimburgo, Birmingham e

Nottingham, pelo Imperial College de Londres, pelo Institute of Zoology e pelo Central Veterinary Laboratory (CVL). Os organismos patrocinadores incluem o MAFF, o BBSCR/MRC, o MRC, o BSEP e o Wellcome Trust.

c) Estudos de transmissibilidade, com recurso a animais transgênicos

Está a efectuar-se uma investigação significativa neste domínio na Unidade de Neuropatogénese do Institute for Animal Health (NPU de Edimburgo), na Universidade de Cambridge e no Imperial College de Londres, no CVL, no Scottish Agricultural College e no Agricultural Advisory Board. Os organismos patrocinadores incluem o MAFF, o BSEP, o BBSRC/MRC e o Wellcome Trust.

d) Controlo da epidemia de BSE

A investigação relativa a esta questão está a ser patrocinada sobretudo pelo MAFF na NPU, no CVL, no Agricultural Development Advisory Board e na Universidade de Edimburgo.

e) Questões práticas, incluindo a vigilância da CJD

A CJD passou a ser monitorizada a nível nacional a partir de 1990. Participam a National CJD Surveillance Unit (Edimburgo), a NPU, o CVL e o Imperial College de Londres e o St. Mary's Hospital. Os apoios provêm sobretudo do MAFF, do DH, do Scottish Home and Health Department (SHHD), do EC e do MRC.

Foi recentemente instituído neste país um programa específico de coordenação dos aspectos sanitários das encefalopatias espongiformes transmissíveis (SE), que conta com financiamentos avultados do Ministério da Agricultura, do Medical Research Council e do Wellcome Trust.

O MRC, em associação com o Ministério da Saúde, propôs uma iniciativa com uma duração de 10 anos que deveria envolver duas fases de 5 anos cada uma. Destina-se a reforçar a capacidade de investigação (competências e infra-estruturas) e a aumentar a colaboração entre os centros especializados existentes e o conhecimento do público e dos profissionais da saúde sobre as doenças de príões e os riscos a elas associados.

Foi recentemente lançado um convite à apresentação de propostas relativo às áreas identificadas. O programa está fortemente orientado para a saúde humana e envolve uma abordagem biológica alargada.

Os principais temas científicos prioritários são:

- * Abordagens moleculares, celulares, genéticas e funcionais com vista à elucidação dos mecanismos de transmissão das TSE, de replicação da PrP, da patogénese e da progressão clínica;
- * Abordagens integradas moleculares, epidemiológicas e clínicas com vista à elucidação da ou das causas da CJD esporádica;
- * Relações biológicas e epidemiológicas entre a BSE e a CJD e as demências atípicas;
- * Progressão e diagnóstico da doença precoce no ser vivo;
- * Análise, compreensão e comunicação do risco de CJD;
- * Função biológica da PrP normal;
- * Estrutura molecular das proteínas dos príões;
- * Abordagens racionais de desenvolvimento terapêutico.

PAÍSES ASSOCIADOS E PAÍSES TERCEIROS

1. Islândia

A Islândia dispõe de conhecimentos específicos sobre a patologia e epidemiologia do scrapie, uma vez que este é endémico em determinadas partes desse país. O trabalho efectuado no Instituto de Patologia Experimental de Keldur esteve na base do programa de erradicação do scrapie da Islândia.

Além disso, estão a ser implementadas duas novas áreas de investigação:

- * Investigação dos genótipos do gene do prião na susceptibilidade dos carneiros da Islândia em relação ao scrapie;
- * Estudo das mutações e do polimorfismo do ADN em três doentes islandeses com CJD.

2. Noruega

Foi recentemente proposto um programa de investigação no domínio das SE veterinárias e humanas. Participam no programa:

- * Colégio Norueguês de Medicina Veterinária
 - Estudo da prevalência de alterações tipo scrapie em rebanhos afectados pelo scrapie;
 - Predisposição genética para o scrapie nos rebanhos noruegueses;
 - Estudos comparativos da absorção e persistência do agente do scrapie no intestino e nos tecidos linfáticos do carneiro e da CJD no homem;
 - Estudos comparativos das alterações necróticas de carneiros afectados pelo scrapie e de pessoas com a CJD;
 - Levantamento da predisposição genética de rebanhos de carneiros no que respeita a factores relativos à função normal das proteínas dos priões e ao desenvolvimento da doença.
- * Laboratórios Veterinários Centrais
 - Desenvolvimento de métodos sensíveis de detecção in vivo das proteínas dos priões;
 - Estudos epidemiológicos de factores de risco de surtos de scrapie em rebanhos de carneiros.
- * Instituto Nacional de Saúde Pública
 - Estudos epidemiológicos de factores de risco envolvidos no desenvolvimento da CJD no homem;
 - Melhoria da vigilância da CJD e de outras encefalopatias espongiformes humanas na Noruega graças ao estabelecimento de critérios de diagnóstico;
 - Desenvolvimento de modelos de cooperação entre a Medicina Humana e Veterinária no domínio das doenças de priões.

As três instituições supracitadas serão responsáveis pela implementação do plano proposto.

3. Suíça

- * Dois centros de referência para as SE humanas e veterinárias;
- * Hibridação in situ e imunoquímica da PrP na BSE (Instituto de Neuropatologia Veterinária de Berna);
- * Estudo controlado de avaliação do risco da BSE na Suíça (Instituto de Virulogia e Imunoprofilaxia de Mittelhäusern).

Ficha financeira

1. DESIGNAÇÃO DA ACÇÃO

Comunicação da Comissão ao Conselho relativa à investigação no domínio da encefalopatia espongiforme bovina (BSE) e das encefalopatias espongiformes subagudas

2. RUBRICA ORÇAMENTAL

4º programa-quadro: - Biotecnologia - B6 7141
- Biomedicina - B6 7142
- Agricultura e pesca - B6 7143

3. BASE JURÍDICA

Decisão nº 94/912/CE do Conselho, de 15/12/94, que adopta um programa específico no domínio da biotecnologia. Decisão nº 94/913/CE do Conselho, de 15/12/94, que adopta um programa específico no domínio da biomedicina e saúde. Decisão nº 94/805/CE do Conselho, de 23/11/94, que adopta um programa específico no domínio da agricultura e das pescas.

Decisão nº 616/96/CE do Conselho e do Parlamento Europeu de 25 de Março de 1996.

4. OBJECTIVOS E DESCRIÇÃO DA ACÇÃO

Não obstante os esforços desenvolvidos actualmente no domínio da investigação fundamental e clínica em matéria de encefalopatia espongiforme bovina (BSE) e de encefalopatias espongiformes subagudas, não foi ainda possível identificar, até à data, a natureza dos agentes infecciosos destas doenças, nem inúmeros factores epidemiológicos das encefalopatias espongiformes humanas.

Tais factores devem, todavia, ser identificados para que a luta contra estas doenças possa revelar-se eficaz. É por conseguinte essencial mobilizar a comunidade científica e incentivar os esforços de investigação à escala comunitária. Tais esforços exigirão a mobilização de novas equipas de investigação a fim de criar uma massa crítica.

Nesta perspectiva, o objectivo fundamental da presente comunicação consiste em reforçar as actividades de investigação no domínio da encefalopatia espongiforme bovina (BSE) e das encefalopatias espongiformes subagudas.

Tal objectivo envolve duas vertentes de acção, ou seja:

- coordenação das actividades nacionais;
- lançamento de acções com base num convite para apresentação de propostas adicional, especificamente nos domínios da investigação clínica e epidemiológica, do agente infeccioso e dos mecanismos de transmissão, do diagnóstico, da avaliação do risco, do tratamento e da prevenção.

5. CLASSIFICAÇÃO DA RECEITA

Despesas não obrigatórias/dotações diferenciadas

6. NATUREZA DA DESPESA

- As acções a custos repartidos que consistem em projectos de IDT e projectos de demonstração são objecto de uma participação que não excede 50%.
- As universidades e outros centros de investigação que participam em projectos de IDT e projectos de demonstração e que não podem justificar os seus custos totais com suficiente rigor, segundo a Comissão, com base num sistema de contabilidade analítica serão financiados a 100% dos custos adicionais.
- As acções concertadas podem ser objecto de uma participação até 100% dos custos adicionais.

7. INCIDÊNCIA FINANCEIRA

7.1 Dotações necessárias (em milhões de ecus)

As dotações necessárias à consecução dos objectivos enunciados no ponto 4 fazem parte do aumento previsto na proposta intitulada "Proposta de decisão do Parlamento Europeu e do Conselho que adapta pela segunda vez a Decisão 1110/94/CE, com a redacção que lhe foi dada pela Decisão 616/96/CE relativa ao quarto programa-quadro de acções em matéria de investigação, de desenvolvimento tecnológico e de demonstração (1994-1998)", que está subordinada à aprovação, por co-decisão, do Parlamento e do Conselho e à repartição prévia dos fundos pela autoridade orçamental.

Sob o ponto de vista financeiro, a presente ficha apenas diz respeito à repartição das dotações para autorizações e para pagamentos, entre 1997 e 1999+, nos seguintes montantes:

	Coordenação das actividades	Investigação prioritária	Total
Biotechnology		7,5	7,5
Biomedicina e saúde	3,5	12,5	16
Agricultura e pesca	1,5	10	11,5

Esta estimativa global pode ser aprofundada, a título puramente indicativo, de acordo com os dados constantes dos quadros 1 e 2 infra.

ESTIMATIVA DO CUSTO GLOBAL E DOS RECURSOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA A ABORDAGEM DAS PRIORIDADES DE INVESTIGAÇÃO NO DOMÍNIO DA BSE E DAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES SUBAGUDAS (1997-1998)

QUADRO 1

Area de investigação	Prioridade	Estimativa do custo global ** (MECU)	Actual contribuição da UE *** (MECU)	Perspectivas de financiamento da UE (MECU)	Possível financiamento comunitário com reafecções (MECU)	Recursos adicionais ** necessários (MECU)
<i>1. Investigação clínica, epidemiológica e social das SE humanas _</i>						
1.1 Comparação entre estirpes de agentes obtidos em doentes com a variante de CJD e as estirpes da BSE, da CJD "normal", da GSSS e da FFI _*	A	1,5				1,5 Biomed
1.2 Incidência (incluindo a reavaliação dos casos já diagnosticados de CJD), distribuição geográfica e papel de vários factores de risco específicos (genótipo, dieta, exposição e ambiente) _*	A	2,0		0,5 Biomed		1,5 Biomed
1.3 Processo de identificação de casos suspeitos, bem como a sensibilidade do sistema de vigilância	A	0,5				0,5 Biomed
1.4 Investigação sobre a noção da população quanto ao risco inerente às doenças de priões _	A	0,5				0,5 Biomed
<i>2. Agente infeccioso e respectivos mecanismos de transmissão</i>						
2.1 Caracterização do agente _*	A	2,5				2,5 Biotech/Fair
2.2 Mecanismos de propagação, transporte e patogénese (em especial da possibilidade de transmissão por via oral), incluindo a elucidação de eventuais relações comuns com outras doenças neurodegenerativas _*	A	4,8	0,4 Biomed	0,4 Biomed	0,5 Biotech	3,5 Biotech/Biomed/Fair
2.3 Caracterização das várias estirpes e comparação das estirpes do scrapie com as da BSE _*	A	0,8			0,3 Fair	0,5 Biomed/Biotech
2.4 Estrutura quer da PrP ^{sc} quer da PrP ^c , a função normal da PrP ^c e os mecanismos de conversão da PrP ^c em PrP ^{sc} in vitro _*	A	1,5	0,5 Biomed	0,5 Biomed		0,5 Biomed/Biotech
2.5 Base da barreira entre espécies, que limita a transmissão intra- e inter-espécies _*	A	1,4	0,5 Biomed	0,4 Biomed		0,5 Biomed/Biotech

2.6 Factores de susceptibilidade no que respeita ao desenvolvimento de doenças de príões humanas e veterinárias _*	A	1,1	0,1 Biomed		0,5 Fair	0,5 Biomed
<i>3. Diagnóstico das SE</i>						
3.1 Aperfeiçoamento das culturas de células e dos bancos de tecidos e células _*	A	1,0			0,5 Biotech	
3.2 Desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos e sensíveis, incluindo marcadores substitutos, especialmente em animais vivos e no homem _*	A	7,6		2,0 Fair	1,5 Fair	
3.3 Desenvolvimento de um ensaio sensível em murganhos transgênicos portadores de transgenes de bovinos ou de genes PrP de quimeras de bovino/murganho _*	A	1,3		0,6 Biomed	0,5 Fair	
<i>4. Avaliação do risco das SE</i>						
4.1 Avaliação das modalidades de transmissão (incluindo a transmissão por via oral) a partir de bovinos para o homem e para outros animais utilizados na alimentação _*	A	4,5				4,5 Biomed/Fair
4.2 Programa de vigilância alargada da BSE e das doenças afins _*	A	2,0				2,0 Fair****
4.3 Identificação de doença subclínica nos bovinos *	A	2,0			2,0 Fair	
4.4 Determinação do grau de infecciosidade dos tecidos bovinos e dos produtos obtidos a partir de bovinos que entrem na cadeia alimentar humana ou sejam utilizados em produtos farmacêuticos ou cosméticos _*	A	3,5			1,5 Fair	2,0 Fair/Biotech
4.5 Exposição potencial do ser humano _*	A	0,5				0,5 Biomed
4.6 Determinação do grau de contaminação da carne pelo cérebro/espinal medula nas operações habituais de abate *	A	0,5			0,5 Fair	
4.7 Determinação da resposta à ingestão e à inoculação intracerebral do agente da BSE, bem como do efeito cumulativo de doses múltiplas *	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
4.8 Investigação de possíveis mecanismos biológicos de transmissão materna da BSE *	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
<i>5. Tratamento e prevenção das SE</i>						
5.1 Avaliação e desenvolvimento de procedimentos de inactivação actualmente utilizados pela indústria (alimentar, farmacêutica e dos cosméticos) *	A	1,7			1,0 Fair	0,7 Fair/Biotech
5.2 Desenvolvimento de abordagens terapêuticas _*	A	2,0				2,0 Biomed/Biotech
5.3 Criação de bovinos e carneiros sem PrP _*	C	0,5				0,5 Fair
TOTAL		45,7	1,5	4,4	9,8	30,0

Prioridades: A > B > C

* Relatório Weissmann

– Contexto da proposta de iniciativa europeia do Conselho Investigação de 7 de Outubro de 1996

** Parte-se do seguinte pressuposto: 100 000 ECU por laboratório e por ano (incluindo 1 cientista durante 12 meses = 66 000 ECU, 1/2 técnico durante 12 meses = 20 000 ECU e consumíveis e equipamento).

*** Contribuição da UE ao abrigo do 4º programa-quadro

**** Em colaboração com as autoridades nacionais

ESTIMATIVA DO CUSTO GLOBAL E DOS RECURSOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA COORDENAR AS ACTIVIDADES DOS ESTADOS-MEMBROS NO DOMÍNIO DA BSE E DAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES SUBAGUDAS (1997-1998)

22

QUADRO 2

Area de investigação	Prioridade	Estimativa do custo global ** (MECU)	Actual contribuição da UE (MECU)	Perspectivas de financiamento da UE (MECU)	Possível financiamento comunitário com reafectações (MECU)	Recursos adicionais ** necessários (MECU)
A. Harmonização das definições de casos com vista à recolha e análise de dados, bem como à divulgação de informação, para assegurar uma vigilância adequada	A	1,00				1,00
B. Procedimentos harmonizados de detecção precoce e diagnóstico da ou das doenças _	A	0,50				0,50
C. Actualização contínua e divulgação dos conhecimentos científicos neste domínio _	A	0,35				0,35
D. Divulgação fácil e rápida destes dados _	A	0,35				0,35
E. Activação de um sistema de alerta precoce caso ocorram progressos cruciais _	A	0,35				0,35
F. Actividades de intercâmbio e mobilidade, incluindo a formação do pessoal de investigação _	A	0,60				0,60
G. Inventariação contínua da evolução dos programas nacionais de investigação _	A	0,35				0,35
H. Harmonização e controlo dos métodos de diagnóstico das SE humanas e veterinárias _	A	1,50				1,50
TOTAL		5,0				5,0

_ Contexto da proposta de iniciativa europeia do Conselho Investigação de 7 de Outubro de 1996

- ** No que respeita às áreas A e H, parte-se do seguinte pressuposto: +/- 75 000 ECU por laboratório em cada Estado-Membro ou país associado durante 2 anos (incluindo 1/2 cientista, consumíveis, deslocações e equipamento) e 10 000 ECU adicionais para o laboratório responsável pela coordenação global.
 No que respeita às áreas B, C, D, E e F, parte-se do seguinte pressuposto: +/- 20 000 ECU por laboratório em cada Estado-Membro ou país associado durante 2 anos (incluindo 1/4 cientista, 1 técnico, equipamento, consumíveis e deslocações).
 No que respeita à área F, parte-se do seguinte pressuposto: +/- 35 000 ECU por laboratório em cada Estado-Membro ou país associado durante 2 anos.

7.2 Calendário indicativo¹

Para o programa específico "Biotecnologia" - rubrica orçamental: B6 - 7141

Em MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Dotações para autorizações ⁽¹⁾	70 037	230 000	132 000	155 963	PM	588 000
Dotações para autorizações adicionais			2 250	5 250		7 500
Dotações para pagamentos ⁽¹⁾	19 789	115 666	124 200	163 000	165 345	588 000
Dotações para pagamentos adicionais				4 500	3 000	7 500

Para o programa específico "Biomedicina" - rubrica orçamental: B6 - 7142

Em MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Dotações para autorizações ⁽¹⁾	37 833	126 000	90 000	104 167	PM	358 000
Dotações para autorizações adicionais			4 800	11 200		16 000
Dotações para pagamentos ⁽¹⁾	10 831	49 000	85 800	95 000	117 369	358 000
Dotações para pagamentos adicionais				9 600	6 400	16 000

Para o programa específico "Agricultura e pesca" - rubrica orçamental: B6 - 7143

Em MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Dotações para autorizações ⁽¹⁾	120 737	181 000	162 000	182 763	PM	646 500
Dotações para autorizações adicionais			3 450	8 050		11 500
Dotações para pagamentos ⁽¹⁾	19 768	70 000	114 700	230 000	212 032	646 500
Dotações para pagamentos adicionais				6 900	4 600	11 500

Os montantes anuais definitivos serão determinados pela autoridade orçamental.

¹ Dotações do 4º PQ, conforme constam do APO para 1997.

7.3 Despesas administrativas e de pessoal

No que diz respeito às despesas administrativas, o programa velará no sentido de que o montante global do complemento financeiro concedido seja prioritariamente utilizado para financiar as acções de investigação (conforme previsto na proposta referida no ponto 4).

8. DISPOSIÇÕES ANTI-FRAUDE PREVISTAS

Existem inúmeros controlos administrativos e financeiros em todas as fases da celebração e execução dos contratos de investigação. Cite-se, entre esses controlos:

Na fase anterior à conclusão:

- Selecção inicial das propostas com base no valor científico do projecto e no realismo do custo da investigação relativamente à sua natureza, duração e potenciais impactos.
- Análise das informações financeiras comunicadas pelos proponentes no formulário de negociação.

Após a assinatura do contrato:

- Análise dos mapas de despesas antes do pagamento, a diversos níveis (gestor financeiro, responsável científico).
- Auditoria interna efectuada pelo controlo financeiro.
- Controlo no local que permita detectar, mediante a análise dos documentos comprovativos, os erros ou outras irregularidades. A fim de reforçar a eficácia destes controlos, os serviços da Comissão criaram um célula de auditoria que centraliza a totalidade dos controlos realizados. Tais controlos são efectuados pelos membros da célula de auditoria ou são confiados a empresas de auditoria com as quais a Comissão celebrou contratos-quadro, sob a orientação do pessoal da célula de auditoria.
- Inspeções no local efectuadas pelo auditor financeiro e pelo Tribunal de Contas da União Europeia.

9. ELEMENTOS DE ANÁLISE CUSTO-EFICÁCIA

9.1. Objectivos específicos e quantificáveis

O objectivo geral, conforme descrito no ponto 4, traduz-se em 6 objectivos específicos que podem ser agrupados do seguinte modo:

- a. As prioridades de investigação em matéria de encefalopatia espongiforme bovina (BSE) e de encefalopatias espongiformes subagudas:
 - investigação clínica e epidemiológica das encefalopatias espongiformes humanas;
 - os agentes infecciosos e os seus mecanismos de transmissão;

- o diagnóstico das encefalopatias espongiformes humanas;
 - a avaliação do risco de encefalopatias espongiformes humanas;
 - o tratamento e a prevenção das encefalopatias espongiformes humanas.
- b. A coordenação das actividades de investigação em matéria de encefalopatia espongiforme bovina (BSE) e de encefalopatias espongiformes subagudas entre os Estados-membros.

Os recursos necessários à consecução destes objectivos foram calculados em função dos seguintes critérios:

- Uma proposta deverá envolver, em média, 5 laboratórios;
- A contribuição da Comunidade Europeia para cada laboratório poderá variar entre 10 000 ecus e 100 000 ecus por ano.

Estes objectivos serão alcançados através das seguintes modalidades: acções a custos repartidos e acções concertadas. Estas acções serão reforçadas através de instrumentos de carácter geral ao serviço dos investigadores e de uma formação orientada destes mesmos investigadores ("workshops", conferências interdisciplinares, estudos, etc.).

9.2 População abrangida

Destinatários imediatos: os investigadores industriais e do mundo académico bem como os clínicos hospitalares e os engenheiros.

Destinatários finais: os cidadãos europeus que tenham acesso aos resultados da investigação; os consumidores; os sectores alimentares; os agricultores.

9.3 Justificação da acção

As encefalopatias espongiformes (SE) são um grupo de doenças neurodegenerativas transmissíveis e fatais para o ser humano (como o kuru, a doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) e a doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSSD)) e para os animais (como o scrapie e a encefalopatia espongiforme bovina (BSE)).

Estas doenças são objecto de acções de investigação cada vez mais importantes devido, por um lado, à sua biologia específica e, por outro, às preocupações relacionadas com a eventual transmissão ao homem do agente infeccioso. É por conseguinte essencial que este grupo de doenças se torne uma prioridade científica, o que exige um incentivo aos esforços de investigação à escala comunitária e o estabelecimento de novos equilíbrios científicos a fim de criar uma massa crítica.

9.4 Acompanhamento e avaliação da acção

O acompanhamento da acção será efectuado pelos serviços das DG responsáveis pela sua execução, apoiados pelos comités de programa.

A fim de contribuir para a avaliação global das actividades comunitárias previstas no nº 2 do artigo 4º da decisão que adopta o quarto programa-quadro de acções de investigação, desenvolvimento tecnológico e demonstração da Comunidade Europeia, a Comissão procede oportunamente, através de peritos independentes, a uma avaliação das actividades empreendidas no domínio directamente abrangido pelos presentes programas e da sua gestão durante os cinco anos que precedem a avaliação. Esta acção será aliás apreciada no âmbito da avaliação global das actividades comunitárias que fazem parte do quarto programa-quadro.

Os contratos que serão assinados no âmbito da acção descrita no ponto 4 e 9.1 serão objecto de um relatório intercalar e de um relatório final.

Por ocasião da preparação do quinto programa-quadro, serão tidos em conta os seguintes relatórios:

- Relatório anual da Comissão relativo às actividades de investigação e desenvolvimento tecnológico da União Europeia com base no artigo 130º-P do Tratado CE,
- Um relatório anual de controlo contínuo de cada programa específico e do programa-quadro que será elaborado por peritos independentes,
- Um relatório de avaliação quinquenal de cada programa específico e do programa-quadro que será igualmente elaborado por peritos independentes e publicado em 1996.

ISSN 0257-9553

COM(96) 582 final

DOCUMENTOS

PT

03 15

N.º de catálogo : CB-CO-96-589-PT-C

ISBN 92-78-11631-9

Serviço das Publicações Oficiais das Comunidades Europeias

L-2985 Luxemburgo