

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 13 gennaio 2006.

Note orientative da integrazione dell'allegato II parte B del decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

DI CONCERTO CON

IL MINISTRO DELL'AMBIENTE E DELLA TUTELA DEL TERRITORIO

Visto il decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206, recante attuazione della direttiva 98/81/CE che modifica la direttiva 90/219/CE concernente l'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati;

Visto in particolare l'art. 3, comma 2, che prevede il recepimento di provvedimenti comunitari relativi all'adozione delle parti B e C dell'allegato II con decreto del Ministro della sanità di concerto con il Ministro dell'ambiente;

Visto il proprio decreto 6 dicembre 2001 di concerto con il Ministro dell'ambiente e della tutela del territorio, che sostituisce l'allegato II, parte B, relativamente ai criteri per stabilire la sicurezza per la salute umana e per l'ambiente di alcuni microrganismi geneticamente modificati;

Vista la decisione della Commissione europea del 28 febbraio 2005 che stabilisce note orientative ad integrazione dell'allegato II, parte B della direttiva 90/219/CEE;

Sentita la Commissione interministeriale di coordinamento per le biotecnologie nella seduta del 28 luglio 2005;

Decreta:

Art. 1.

1. Il testo dell'allegato II, parte B, del decreto 6 dicembre 2001 del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'ambiente e della tutela del territorio è integrato dal testo dell'allegato al presente decreto.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 13 gennaio 2006

Il Ministro della salute
STORACE

*Il Ministro dell'ambiente
e della tutela del territorio*
MATTEOLI

Registrato alla Corte dei conti il 16 marzo 2006
Ufficio controllo preventivo sui Ministeri dei servizi alla persona e dei beni culturali, registro n. 1, foglio n. 205

ALLEGATO

NOTE ORIENTATIVE AD INTEGRAZIONE DELL'ALLEGATO II PARTE B DEL DECRETO LEGISLATIVO 206/2001

Introduzione.

Possono essere inclusi nell'allegato II, parte C solo i tipi di microrganismi geneticamente modificati (MGM) che soddisfano sia i criteri generali che i criteri specifici di cui all'allegato II, parte B.

Tutti gli MGM inclusi nell'allegato II, parte C sono pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* insieme alle caratteristiche identificative o alle pertinenti fonti di riferimento. Per stabilire se un determinato tipo di MGM può essere incluso nell'allegato II, parte C occorre tenere conto di tutte le sue componenti e se necessario anche del processo utilizzato per costruirlo. È opportuno sottolineare che, pur essendo necessario considerare tutti gli aspetti, soltanto le caratteristiche dell'MGM sono valutate alla luce dei criteri di cui all'allegato II, parte B. Se tutte le componenti dell'MGM esaminate singolarmente sono ritenute sicure, è molto probabile che l'MGM in questione soddisfi i criteri di sicurezza. Poiché tuttavia ciò non può essere dato per scontato, occorre procedere ad un esame approfondito.

Se nel corso della produzione di un MGM finale sono prodotti microrganismi intermedi, anche questi ultimi devono essere valutati alla luce dei criteri di cui all'allegato II, parte B, per poter escludere ciascun tipo dall'ambito di applicazione della direttiva e quindi di fatto ritenere accettabile l'esenzione dell'impiego confinato nel suo complesso. Gli Stati membri devono fare in modo che le presenti note orientative siano applicate sia dagli utilizzatori, ai fini della predisposizione della documentazione attestante la sicurezza per la salute umana e per l'ambiente dei tipi di MGM da includere nell'allegato II, parte C, sia dalle autorità nazionali competenti, in sede di verifica del rispetto dei criteri previsti.

La documentazione deve contenere elementi di prova dettagliati e concreti, per consentire agli Stati membri di valutare se le dichiarazioni relative alla sicurezza degli MGM con riferimento ai suddetti criteri sono giustificate. In caso di incertezza scientifica, occorre adottare un approccio precauzionale; gli MGM potranno essere presi in considerazione ai fini dell'esenzione solo in presenza di prove convincenti del rispetto dei criteri.

Una volta verificato il rispetto dei criteri, l'autorità nazionale competente che riceve la documentazione deve trasmetterla alla Commissione, che a sua volta deve consultare il comitato istituito ai sensi dell'art. 21 della direttiva in merito all'inclusione dell'MGM nell'allegato II, parte C. Nell'appendice 1 sono riportate le definizioni dei termini utilizzati.

1. CRITERI GENERALI.

1.1. Verifica/validazione del ceppo.

Occorre stabilire e convalidare l'identità del ceppo e caratterizzare opportunamente la struttura e la funzione del vettore/inserto così come presenti nell'MGM finale. Una descrizione dettagliata dell'evoluzione storica del ceppo in questione (compresa la storia delle modificazioni genetiche) può fornire informazioni utili ai fini della valutazione della sicurezza. Occorre inoltre chiarire il rapporto tassonomico con microrganismi nocivi strettamente affini già noti, che consente di ricavare informazioni sulle eventuali caratteristiche nocive normalmente non espresse ma che potrebbero esprimersi a seguito della modificazione genetica. È opportuno verificare anche l'identità dei sistemi di coltura di cellule e tessuti eucariotici sulla base delle classificazioni internazionali (ad esempio ATCC o altre).

Occorre passare in rassegna la letteratura scientifica in materia per studiare i precedenti, la documentazione relativa alla sicurezza, i dati tassonomici e i marcatori fenotipici e genetici; in particolare si consiglia di utilizzare il «*Bergeys Manual of Determinative Bacteriology*», riviste e articoli scientifici nonché le informazioni ottenute da società private che forniscono il DNA. Altre informazioni possono essere ricavate dalle collezioni di colture e dalle collezioni per la collezione di colture, quali la Federazione internazionale delle collezioni di colture cellulari (*World Federation of Culture Collections* -

WFCC) che pubblica il repertorio mondiale delle collezioni di colture di microrganismi, e l'Organizzazione europea delle collezioni di colture cellulari (*European Culture Collections Organisation - ECCO*). È opportuno tenere conto anche delle principali collezioni europee di colture che conservano gruppi quantitativamente significativi di microrganismi. Nel caso di un nuovo isolato o di un nuovo ceppo non ancora studiati in maniera approfondita occorre affrontare le eventuali questioni rimaste irrisolte ricorrendo ai test effettuati per confermare l'identità dell'MGM in questione. Questa situazione può verificarsi quando il ceppo dell'MGM differisce notevolmente dal ceppo parentale o dai ceppi parentali, ad esempio perché derivato da una fusione cellulare o da modificazioni genetiche multiple.

I test eventualmente necessari per confermare l'identità del ceppo possono comprendere lo studio della morfologia, la colorazione, la microscopia elettronica, la sierologia, i profili nutrizionali basati sull'utilizzazione e/o sulla degradazione, l'analisi isoenzimatica, il profilo proteico e degli acidi grassi, la percentuale di G + C, le impronte del DNA e dell'RNA, l'amplificazione di sequenze di DNA/RNA proprie dell'unità tassonomica in questione, l'uso di sonde geniche, l'ibridazione con sonde di DNA specifiche per l'RNA ribosomiale e il sequenziamento del DNA o dell'RNA. I risultati di questi test dovrebbero essere opportunamente documentati.

L'identificazione dei geni dell'MGM avviene in condizioni ottimali quando sono note le sequenze nucleotidiche complete del vettore e dell'inserito. In questo modo si può risalire alla funzione di ciascuna unità genetica. Ove possibile, le dimensioni del vettore e dell'inserito dovrebbero essere limitate alle sequenze geniche necessarie per ottenere la funzione desiderata. In questo modo si riduce la probabilità di introduzione e di espressione di funzioni criptiche o di acquisizione di caratteristiche indesiderate.

1.2. Prove documentate e riconosciute della sicurezza dell'MGM.

È necessario provare e documentare la sicurezza dell'MGM, ad esempio presentando i risultati di test già effettuati o dati ricavati dalla letteratura scientifica o documenti che comprovino la sicurezza dell'organismo. Occorre sottolineare che l'esistenza di precedenti che attestino l'uso sicuro del microrganismo non garantisce necessariamente la sicurezza, specialmente se l'MGM è stato utilizzato in condizioni rigorosamente controllate per ragioni di sicurezza.

Le prove documentate della sicurezza del ceppo ricevente o parentale costituiscono un elemento fondamentale per decidere se un MGM soddisfa questo criterio.

Tuttavia l'MGM in questione può avere subito modifiche significative rispetto alla generazione parentale, che potrebbero incidere sulla sua sicurezza e che devono quindi essere studiate attentamente. In particolare, occorre procedere con molta cautela se la modificazione genetica è stata concepita per eliminare un tratto dannoso o patogeno dal ceppo ricevente o parentale. In questi casi, per dimostrare la sicurezza occorre fornire prove documentate dell'avvenuta rimozione dei tratti dannosi o potenzialmente dannosi. Se non sono disponibili dati specifici sul ceppo ricevente o parentale è possibile utilizzare i dati raccolti per la specie. Tali dati, suffragati dall'analisi della bibliografia esistente in materia e da studi tassonomici sulla variazione del ceppo all'interno della specie, possono fornire prove della sicurezza del ceppo ricevente o parentale in questione.

In assenza di informazioni che consentano di provare la sicurezza dell'MGM, occorre effettuare appositi test per dimostrare tale sicurezza.

1.3. Stabilità genetica.

La modificazione genetica non deve accrescere la stabilità dell'MGM rispetto ai microrganismi non modificati presenti nell'ambiente, per evitare qualunque possibile danno.

Qualora un'eventuale instabilità dovuta alla modificazione genetica possa influire negativamente sulla sicurezza dell'organismo, occorre fornire prove della stabilità, in particolare nei casi in cui è stata introdotta nell'MGM una mutazione inattivante che ne attenua le proprietà nocive.

2. CRITERI SPECIFICI.

2.1. Assenza di patogenicità.

L'MGM non dovrebbe causare patologie o danni alla salute di esseri umani, piante o animali sani né in condizioni normali, né a seguito di incidenti ragionevolmente prevedibili (ad es. puntura da ago, ingestione accidentale, esposizione ad aerosol e dispersione con successiva esposizione ambientale). Nel caso in cui esista una maggiore probabilità che siano esposti all'MGM individui immunocompromessi (ad esempio quando l'MGM è destinato ad essere utilizzato in ambito clinico) occorre tenere conto, nel momento in cui si valuta la sicurezza complessiva dell'MGM, dei possibili effetti derivanti da tale esposizione.

L'esame della letteratura scientifica e le informazioni di base raccolte per stabilire la conformità ai criteri generali dovrebbero fornire la maggior parte dei dati richiesti in questa sede. È comunque necessario analizzare i dati storici sulla manipolazione e sulla sicurezza della specie e dei ceppi strettamente affini. Occorre inoltre consultare gli elenchi degli agenti patogeni umani, animali e vegetali.

I vettori virali eucariotici da iscrivere nell'allegato II, parte C non devono produrre effetti nocivi per la salute umana e per l'ambiente. Occorre conoscere le loro origini, i meccanismi di attenuazione e la stabilità delle caratteristiche in questione. Ove possibile occorre confermare la presenza di tali caratteristiche nel virus prima e dopo la modificazione. Se si utilizzano vettori di questo tipo è preferibile ricorrere unicamente a mutazioni per delezione. Un'altra soluzione accettabile è rappresentata dai costrutti che utilizzano vettori di DNA o RNA derivati da virus in cellule ospiti coltivate nelle quali non sono presenti né possono essere prodotti virus infettivi.

Si ritiene improbabile che i ceppi non virulenti di specie patogene riconosciute, quali i vaccini vivi per l'immunizzazione umana e animale, possano causare patologie; di conseguenza essi soddisfano i criteri di cui all'allegato II, parte B a condizione che:

1) l'esame della letteratura scientifica confermi la sicurezza del ceppo non virulento e l'assenza di effetti negativi sulla salute umana, animale o vegetale; oppure

2) il ceppo sia stabilmente privo di materiale genetico che determina virulenza o presenti mutazioni stabili che notoriamente attenuano in misura sufficiente la virulenza (test di patogenicità, studi genetici, sonde geniche, rilevazione di fagi e plasmidi, mappatura degli enzimi di restrizione, sequenziamento, sonde proteiche) e la cui sicurezza risulti sufficientemente provata. Occorre prendere in considerazione il rischio di inversione della delezione o della mutazione genica a seguito di eventuali nuovi trasferimenti di geni.

Qualora l'analisi bibliografica e gli studi tassonomici non consentano di ricavare le informazioni necessarie, occorre effettuare test di patogenicità adatti al microrganismo in questione. I test dovrebbero essere effettuati sull'MGM anche se in alcuni casi potrebbe risultare opportuno effettuarli sul ceppo ricevente o parentale. Tuttavia, se l'MGM è sostanzialmente diverso dai suoi organismi parentali occorre procedere con attenzione per evitare false conclusioni di non patogenicità.

Di seguito sono indicati alcuni esempi di ceppi riceventi o parentali di microrganismi per la produzione di MGM in grado di soddisfare i criteri per l'inclusione nell'allegato II, parte C:

derivati di ceppi batterici resi sufficientemente inattivi, ad esempio *Escherichia coli K12* e *Staphylococcus aureus 83254*, la cui crescita e sopravvivenza dipendono dall'aggiunta di nutrienti non presenti nel corpo umano o nell'ambiente esterno al mezzo di coltura (ad es. fabbisogno di acido diaminopimelico e auxotrofia di timina);

i sistemi di coltura di cellule e tessuti eucariotici (vegetali o animali, inclusi i mammiferi) possono essere considerati come ospiti resi sufficientemente inattivi. Gli MGM basati su tali cellule devono soddisfare gli altri criteri indicati nel presente documento (ad esempio assenza di agenti avventizi nocivi o di vettori mobilizzabili);

i ceppi di ospiti non patogeni di tipo selvatico possono avere nicchie ecologiche estremamente specializzate e di conseguenza avere un impatto ambientale minimo in caso di dispersione accidentale,

oppure sono talmente diffusi ma inoffensivi da rendere una dispersione accidentale praticamente priva di conseguenze per la salute degli esseri umani, degli animali o delle piante. Di questa categoria fanno parte i seguenti organismi ospiti: batteri lattici, rizobatteri, termofili estremi, batteri o funghi produttori di antibiotici. Deve trattarsi di microrganismi le cui caratteristiche genetiche e molecolari sono ben conosciute e ben documentate.

Il vettore e l'inserito, così come presenti nell'MGM finale, non dovrebbero contenere geni che esprimono una proteina attiva o un trascritto (ad esempio determinanti di virulenza, tossine, ecc.) ad un livello e in una forma tali da conferire all'MGM un fenotipo patogeno per gli esseri umani, gli animali e le piante o in grado di produrre effetti nocivi per l'ambiente.

È opportuno evitare l'uso di vettori o inserti contenenti sequenze che codificano tratti nocivi in determinati microrganismi, ma che non conferiscono all'MGM un fenotipo patogeno per gli esseri umani, gli animali e le piante o nocivo per l'ambiente. Occorre accertarsi che il materiale genetico inserito non codifichi un determinante di patogenicità in grado di sostituirsi ad una mutazione inattivante presente nell'organismo parentale.

Il fenotipo risultante da un vettore può dipendere dall'organismo ricevente o da quello parentale; tuttavia ciò che vale per un ospite non dovrebbe essere dato per scontato anche quando il costruito è trasferito ad un altro ospite. Ad esempio, un vettore costituito da un retrovirus inattivato, se utilizzato in batteri oppure nella maggior parte delle linee cellulari, non è in grado di produrre particelle virali infettive; tuttavia lo stesso vettore utilizzato in una linea cellulare di packaging potrebbe produrre particelle virali infettive e, in funzione della natura dell'inattivazione e delle sequenze dell'inserito, conferire all'MGM un fenotipo in grado di causare patologie.

2.1.1. Assenza di tossinogenicità.

L'MGM non dovrebbe produrre tossine indesiderate, né un aumento della tossinogenicità a seguito della modificazione genetica subita. Tra le tossine microbiche si possono citare ad esempio le esotossine, le endotossine e le micotossine. L'analisi del ceppo ricevente o parentale può fornire utili informazioni al riguardo.

È opportuno sottolineare che, sebbene un ceppo ricevente o parentale sia privo di tossine, non si può comunque escludere la possibilità che il vettore o l'inserito introducano tossine oppure ne stimolino o deprimano la produzione. Occorre pertanto verificare attentamente la presenza di tossine, malgrado ciò non impedisca necessariamente l'inclusione dell'MGM nell'allegato II parte C.

2.1.2. Assenza di allergenicità.

Sebbene tutti i microrganismi siano in qualche misura potenzialmente allergenici, alcune specie sono espressamente riconosciute come tali; esse sono elencate nella direttiva 93/88/CEE e nella direttiva 95/30/CE e successive modifiche. Occorre stabilire se l'MGM in questione fa parte di questo gruppo specifico di allergeni. Le componenti allergeniche dei microrganismi comprendono le membrane cellulari, le spore, i metaboliti naturali (ad es. enzimi proteolitici) e alcuni antibiotici. Se il vettore e l'inserito sono espressi nell'MGM finale il prodotto genetico non deve possedere attività biologiche in grado di generare importanti allergeni. Si deve tuttavia osservare che questo criterio non può essere applicato in termini assoluti.

2.2. Assenza di tossicità e di altri effetti nocivi per l'ambiente.

Il vettore e l'inserito, così come presenti nell'MGM finale, non dovrebbero contenere geni che esprimono una proteina attiva o un trascritto (ad esempio determinanti di virulenza, tossine, ecc.) ad un livello e in una forma tali da conferire all'MGM un fenotipo patogeno per gli esseri umani, gli animali e le piante o in grado di produrre effetti nocivi per l'ambiente. È opportuno evitare l'uso di vettori o inserti contenenti sequenze che codificano tratti nocivi in determinati microrganismi, ma che non conferiscono all'MGM un fenotipo patogeno per gli esseri umani, gli animali e le piante o nocivo per l'ambiente. Occorre accertarsi che il materiale genetico inserito non codifichi un determinante di patogenicità in grado di sostituirsi ad una mutazione inattivante presente nell'organismo parentale. Il fenotipo risultante da un vettore può dipendere dall'organismo ricevente o da quello parentale; tuttavia ciò che vale per un ospite non dovrebbe essere dato per scontato anche quando il costruito è trasferito ad un altro ospite. Ad esempio, un vettore costituito da un retrovirus inattivato, se utilizzato in batteri oppure nella maggior parte delle linee cellulari, non è in grado di produrre particelle virali infettive; tuttavia lo stesso vettore utilizzato in una linea cellulare di packaging potrebbe produrre particelle virali infettive e, in funzione della natura dell'inattivazione e delle sequenze dell'inserito, conferire all'MGM un fenotipo in grado di causare patologie. L'MGM non dovrebbe produrre tossine indesiderate, né un aumento della tossinogenicità a seguito della modificazione genetica subita. Tra le tossine microbiche si possono citare ad esempio le esotossine, le endotossine e le micotossine. L'analisi del ceppo ricevente o parentale può fornire utili informazioni al riguardo. È opportuno sottolineare che, sebbene un ceppo ricevente o parentale sia privo di tossine, non si può comunque escludere la possibilità che il vettore o l'inserito introducano tossine oppure ne stimolino o deprimano la produzione. Occorre pertanto verificare attentamente la presenza di tossine, malgrado ciò non impedisca necessariamente l'inclusione dell'MGM nell'allegato II parte C. Sebbene tutti i microrganismi siano in qualche misura potenzialmente allergenici, alcune specie sono espressamente riconosciute come tali; esse sono elencate nella direttiva 93/88/CEE e nella direttiva 95/30/CE e successive modifiche. Occorre stabilire se l'MGM in questione fa parte di questo gruppo specifico di allergeni. Le componenti allergeniche dei microrganismi comprendono le membrane cellulari, le spore, i metaboliti naturali (ad es. enzimi proteolitici) e alcuni antibiotici. Se il vettore e l'inserito sono espressi nell'MGM finale il prodotto genetico non deve possedere attività biologiche in grado di generare importanti allergeni. Si deve tuttavia osservare che questo criterio non può essere applicato in termini assoluti.

mente nocivi quali il virus della coriomeningite linfocitica o micoplasmi come il *Mycoplasma pneumoniae*. Gli agenti avventizi possono risultare di difficile individuazione e occorre dunque tenere conto dei limiti di efficacia dei metodi di screening.

2.3. Trasferimento di materiale genetico.

Qualora sia in grado di produrre nel microrganismo ricevente un fenotipo nocivo, il materiale genetico inserito nell'MGM non dovrebbe essere trasmissibile né mobilizzabile.

Il vettore e l'inserito non dovrebbero trasferire all'MGM alcun marcatore della resistenza qualora la resistenza possa compromettere un trattamento terapeutico. La presenza di tali marcatori non esclude comunque a priori l'inclusione dell'MGM nell'allegato II, parte C, ma sottolinea ancora una volta l'importanza che tali geni non siano mobilizzabili.

I vettori quali virus, cosmidi o altri tipi di vettori derivati da virus ed utilizzati come vettori di clonazione dovrebbero anche essere resi non lisogenici (privandoli ad esempio del repressore $cI-\lambda$). L'inserito non dovrebbe essere mobilizzabile, ad esempio a causa della presenza di sequenze trasferibili di provirus o di altre sequenze funzionali di trasposizione.

Alcuni vettori integrati nel cromosoma ospite possono anch'essi essere considerati non mobilizzabili ma dovrebbero comunque essere esaminati caso per caso, con particolare riferimento ai meccanismi che potrebbero facilitare la mobilità del cromosoma (ad es. la presenza di un fattore sessuale cromosomico) o la trasposizione ad altri repliconi eventualmente presenti all'interno dell'ospite.

2.4. Sicurezza per l'ambiente in caso di dispersione accidentale.

Normalmente un microrganismo geneticamente modificato può causare danni all'ambiente solo se è in grado di sopravvivere e se possiede caratteristiche pericolose. Nel prendere in considerazione i danni per l'ambiente, occorre tenere conto delle differenti condizioni ambientali esistenti negli Stati membri e, se necessario, ipotizzare eventuali situazioni estreme. Occorre inoltre fornire, ove disponibili, i dati relativi a precedenti emissioni (deliberate o no) e al loro eventuale impatto sull'ambiente.

2.4.1. Sopravvivenza dell'organismo.

Per stabilire se un microrganismo geneticamente modificato può avere effetti negativi per l'ambiente o causare patologie nelle piante e negli animali, occorre stabilire se le caratteristiche biologiche dell'MGM in questione possono rafforzare, lasciare inalterata o diminuire la sua capacità di sopravvivenza nell'ambiente. Qualora sia stato reso biologicamente inadatto a sopravvivere nell'ambiente, l'MGM non sopravviverà per periodi significativi al di fuori delle strutture di contenimento e quindi la probabilità di un'interazione con l'ambiente risulterà scarsa.

In sede di valutazione degli eventuali effetti negativi sull'ambiente occorre tenere presente anche il destino probabile degli MGM che sfuggono alle misure di confinamento ed entrano nelle reti alimentari.

2.4.2. Dispersione.

Per stabilirsi nell'ambiente un MGM deve essere in grado di sopravvivere alla dispersione ed insediarsi in una nicchia adatta. Occorre dunque tenere presente il metodo di dispersione e la probabilità di sopravvivenza durante la dispersione. Molti microrganismi ad esempio sopravvivono se dispersi in aerosol e in piccole particelle, oppure attraverso gli insetti e i vermi.

2.4.3. Innesamento dell'organismo nell'ambiente.

L'insediamento in un determinato ambiente dipende dalla natura dell'ambiente nel quale avviene la dispersione e dalla capacità dell'MGM di sopravvivere al trasferimento nel nuovo ambiente. La capacità di insediarsi in una nicchia adeguata varia in funzione delle dimensioni della popolazione vitale, delle dimensioni della nicchia stessa e della maggiore o minore frequenza di nicchie adatte per la specie. Le probabilità variano di specie in specie ed inoltre la resistenza o la sensibilità agli stress biotici o abiotici influiscono anch'esse notevolmente sulla capacità di insediamento di un MGM nell'ambiente. La persistenza di un MGM nell'ambiente per un periodo significativamente lungo dipende dalla sua capacità di sopravvivere e di

adattarsi alle condizioni ambientali, oppure da un tasso di crescita competitivo. Questi fattori possono essere a loro volta influenzati dalla modificazione genetica subita e dal sito di integrazione. Esistono alcuni casi in cui la modificazione genetica non influisce sulla capacità di sopravvivenza, ad esempio quando:

il prodotto genico che contribuisce alla formazione di un metabolita secondario, formatosi alla fine della crescita, non può promuovere l'avvio della crescita.

2.4.4. Trasferimento di materiale genetico.

La quantità di informazioni disponibili sul trasferimento di materiale genetico tra microrganismi è in continuo aumento. Anche se l'MGM ha una capacità di sopravvivenza molto limitata, occorre stabilire se il materiale genetico introdotto è in grado di persistere nell'ambiente o di trasferirsi in altri organismi e provocare danni. Il trasferimento di materiale genetico è stato osservato in condizioni sperimentali nel suolo (includere le rizosfere), nel tratto intestinale degli animali e nell'acqua, mediante coniugazione, trasduzione o trasformazione.

La possibilità di trasferimento di materiale genetico da un MGM con ridotta probabilità di crescita e capacità limitata di sopravvivenza è molto remota. Se l'MGM non trasporta plasmidi autotrasmissibili o fagi trasduttori si può praticamente escludere qualsiasi trasferimento attivo. Inoltre il rischio è molto limitato se il vettore o l'inserito non sono autotrasmissibili o sono scarsamente mobilizzabili.

APPENDICE I

DEFINIZIONI DEI TERMINI UTILIZZATI NEL PRESENTE DOCUMENTO

Agenti avventizi: altri microrganismi attivi o latenti che vivono in contiguità o all'interno del microrganismo in questione.

Antigene: qualsiasi molecola che induca le cellule B a produrre un anticorpo specifico. La molecola può essere riconosciuta specificamente dagli elementi di adattamento del sistema immunitario, ossia dalle cellule B o dalle cellule T o da entrambe.

Allergene: antigene in grado di sensibilizzare gli individui in modo da provocare in essi una reazione di ipersensibilità in caso di successiva esposizione.

Allergia: complesso di reazioni immediate di ipersensibilità che si verificano quando una risposta IgE è diretta contro un antigene innocuo, ad esempio una cellula batterica non patogena e non vitale. I mastociti sensibilizzati dall'IgE liberano mediatori farmacologici, con conseguente reazione infiammatoria acuta e sintomi quali asma, eczema o rinite.

Coniugazione: trasferimento attivo di DNA da un ospite a un altro.

Cosmide: tipo di vettore da clonazione che contiene un plasmide nel quale sono state inserite sequenze cos di un fago lambda.

Patologia: qualunque alterazione strutturale o funzionale in un essere umano, animale o vegetale immunocompetente che causa malattie o disturbi rilevabili.

Espressione: processo di produzione di trascritti di RNA, proteine e polipeptidi tramite le informazioni contenute nei geni dei MGM. In questa sede «espressione» corrisponde anche alla misura del livello presunto o noto di espressione del materiale genetico inserito.

Mobilizzazione: trasferimento passivo da un ospite all'altro.

Vettori a ridotta mobilizzazione: vettori con una o più funzioni di trasferimento difettose che difficilmente sono mobilizzati per l'intervento di altri elementi che suppliscono alle funzioni mancanti.

Patogenicità: capacità di un microrganismo di provocare una patologia tramite infezione, tossicità o allergenicità. La patogenicità è un attributo significativo sul piano tassonomico ed è caratteristica di una specie.

Plasmide: pezzo di DNA extracromosomico autoreplicante riscontrato in molti microrganismi, che generalmente conferisce alcuni vantaggi evolutivi alle cellule ospiti.

Microrganismo ricevente o parentale: microrganismo che ha subito la modificazione genetica.

Rizobatteri: batteri presenti nella rizosfera, ossia nel suolo ad immediato contatto con le radici delle piante, che penetrano nelle radici per via intracellulare o intercellulare. I rizobatteri sono spesso utilizzati per l'inoculazione di microbi/semi in agricoltura.

Trasduzione: l'incorporazione di DNA batterico nelle particelle di un batteriofago e il loro trasferimento in un batterio ricevente.

Trasformazione: captazione di DNA nudo da parte di una cellula.

Vettore: elemento che trasporta molecole di DNA o RNA ad esempio un plasmide o un batteriofago nel quale può essere inserita una sequenza di materiale genetico per essere introdotta in una nuova cellula ospite dove verrà replicata e in alcuni casi espressa.

Virulenza: capacità di produrre effetti nocivi. La capacità di danneggiare le specie ospiti può variare notevolmente tra i singoli ceppi di un microrganismo.

06A03832

MINISTERO PER I BENI E LE ATTIVITÀ CULTURALI

DECRETO 17 febbraio 2006.

Modifiche al decreto ministeriale 24 settembre 2004, recante: «Articolazione della struttura centrale e periferica dei dipartimenti e delle direzioni generali del Ministero per i beni e le attività culturali».

IL MINISTRO PER I BENI E LE ATTIVITÀ CULTURALI

Visto il decreto legislativo 20 ottobre 1998, n. 368 e successive modificazioni;

Visti gli articoli 52, 53 e 54 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300 e successive modificazioni;