

Ministero della Salute

DECRETO MINISTERIALE del 25 settembre 2001 - Recepimento della decisione della Commissione 2000/608/CE del 27 settembre 2000, sulle note orientative per la valutazione del rischio di cui all'allegato III della direttiva 90/219/CEE sull'impiego confinato di microorganismi geneticamente modificati

(pubblicato nella Gazzetta Ufficiale italiana n. 264 del 13 novembre 2001)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

- Visto** il decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206, recante attuazione della direttiva 98/81/CE che modifica la direttiva 90/219/CEE, concernente l'impiego confinato di microorganismi geneticamente modificati;
- Visto** in particolare l'articolo 5, comma 2, che fa obbligo all'utilizzatore di procedere ad una valutazione degli impieghi confinati di microorganismi geneticamente modificati utilizzando almeno gli elementi di valutazione e la procedura di cui all'allegato III, lettere A e B;
- Vista** la decisione della Commissione 2000/608/CE del 27 settembre 2000 sulle note orientative per la valutazione del rischio di cui all'Allegato III della direttiva 90/219/CEE sull'impiego confinato di microorganismi geneticamente modificati;

D E C R E T A

Art. 1

1. In sede di valutazione degli impieghi confinati di microorganismi geneticamente modificati ai sensi dell'articolo 5 del decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206, si applicano, a complemento delle indicazioni di cui all'allegato III, le note orientative per la valutazione del rischio riportate in allegato.

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

Roma, 25 settembre 2001

IL MINISTRO
F.to Sirchia

ALLEGATO

NOTE ORIENTATIVE PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CUI ALL'ALLEGATO III DELLA DIRETTIVA 90/219/CEE SULL'IMPIEGO CONFINATO DI MICRORGANISMI GENETICAMENTE MODIFICATI

1. Introduzione

Gli elementi per la valutazione del rischio specificati nei paragrafi 1 e 2 dell'allegato III comprendono tra l'altro la valutazione degli effetti potenzialmente nocivi per la salute umana e l'ambiente. Sono ritenuti potenzialmente nocivi quegli effetti suscettibili di causare malattie, vanificarne la profilassi o la terapia e promuovere l'insediamento e/o la diffusione nell'ambiente di microrganismi che possono produrre effetti negativi su popolazioni naturali o effetti dannosi in seguito al trasferimento di geni in altri organismi. La valutazione comporta l'analisi dei rischi collegati agli effetti potenzialmente nocivi per ciascuna attività ed inoltre la loro attribuzione a diverse classi definite nell'articolo 5, tenendo conto sia della natura che della portata delle operazioni per stabilire quali sono le attrezzature di contenimento finale necessarie. Il grado di rischio connesso agli impieghi confinati e ai processi di costruzione di microrganismi geneticamente modificati (MGM) dipende dalla gravità degli effetti potenzialmente nocivi per la salute umana o l'ambiente e dalla possibilità che questi effetti si verifichino realmente. In sede di valutazione del rischio si considera l'esposizione di soggetti umani o dell'ambiente agli MGM durante, le normali operazioni svolte in una struttura di impiego confinato o in caso di dispersione accidentale nell'ambiente. Il livello di classificazione definito mediante la valutazione del rischio determina i requisiti relativi al contenimento per le attività connesse agli MGM, conformemente all'allegato IV.

2. valutazione del rischio

L'intero processo di valutazione del rischio è costituito da due procedure descritte qui di seguito.

2.1 Procedura 1

Identificazione delle caratteristiche potenzialmente nocive (rischio) dell'MGM e attribuzione dell'MGM ad una classe iniziale (classi da 1 a 4) che tenga conto della gravità dei potenziali effetti nocivi.

E

Valutazione della probabilità con cui gli effetti nocivi possono verificarsi in funzione dell'esposizione (sia di soggetti umani che dell'ambiente), tenendo conto della natura e della portata del lavoro svolto in presenza di misure di contenimento adeguate per la classe iniziale attribuita all'MGM.

2.2 Procedura 2

Classificazione definitiva e determinazione definitiva delle relative misure di contenimento necessarie per l'attività in questione. Conferma dell'adeguatezza della classificazione e delle misure di contenimento definitive mediante la ripetizione della procedura 1.

3. Procedura 1

3.1 Identificazione delle caratteristiche nocive (rischio) dell'MGM.

Il processo di valutazione del rischio implica l'identificazione di tutte le caratteristiche potenzialmente nocive dell'MGM dovute alla modificazione genetica o ad eventuali cambiamenti delle caratteristiche tipiche degli organismi riceventi. Occorre definire le caratteristiche potenzialmente nocive associate all'MGM esaminando l'organismo ricevente, l'organismo donatore, le caratteristiche e l'ubicazione del materiale genetico inserito ed eventuali vettori. È sottolineare che la modificazione genetica di un microrganismo può influire sulla sua capacità di causare danni alla salute umana e all'ambiente. Le modificazioni genetiche possono infatti diminuire o aumentare o lasciare inalterato il potenziale dannoso di un MGM.

3.2 Aspetti da esaminare, se di pertinenza:

3.2.1 *Organismo ricevente*

- patogenicità e virulenza, infettività, allergenicità, tossicità e possibilità di fungere da vettori di agenti patogeni;
- natura dei vettori indigeni e degli agenti avventizi laddove sussiste il rischio di una mobilizzazione del materiale genetico inserito; frequenza della mobilizzazione;
- natura e stabilità delle eventuali mutazioni disabilitanti;
- eventuali modificazioni genetiche precedenti;
- gamma degli organismi ospiti (se di pertinenza);
- eventuali tratti fisiologici significativi che potrebbero essere alterati nell'MGM finale o relativa stabilità, se di pertinenza; habitat naturale e distribuzione geografica;
- partecipazione significativa in processi ambientali naturali (ad es. fissazione dell'azoto, regolazione del pH);
- interazione con altri organismi nell'ambiente ed effetti su di essi (incluse le eventuali caratteristiche di competitività, patogenicità o simbiosi);
- capacità di formare strutture di sopravvivenza (ad es. spore o sclerozi).

3.2.2 Organismo donatore (per esperimenti di fusione o esperimenti "shttgun " dove l'inserito non è ben caratterizzato)

- patogenicità e virulenza, infettività, tossicità e possibilità di fungere da vettori di agenti patogeni;

- natura dei vettori indigeni:
- sequenza;
- frequenza di mobilizzazione e specificità;
- presenza di geni che conferiscono resistenza a sostanze antimicrobiche compresi gli antibiotici;
- gamma degli organismi ospiti;
- altri tratti fisiologici di rilievo.

3.2.3 Insetto

- identità e funzioni specifiche dell'insetto (geni);
- livello di espressione del materiale genetico inserito;
- origine del materiale genetico, identità dell'organismo o degli organismi donatori e loro caratteristiche, se del caso;
- storia di eventuali modificazioni genetiche precedenti;
- ubicazione del materiale genetico inserito (possibilità di attivazione/disattivazione di geni dell'organismo ospite a seguito dell'inserzione).

3.2.4 Vettore

- natura e origine del vettore;
- struttura e quantità dell'acido nucleico del vettore c/o del donatore che rimane nel costrutto finale del microrganismo modificato;
- frequenza di mobilizzazione del vettore inserito (se presente nell'MGM finale) e/o capacità di trasferimento di materiale genetico.

3.2.5 MGM ottenuto

3.2.5.1 Considerazioni in materia di salute umana

- effetti tossici o allergenici attesi correlati all'MGM c/o ai suoi prodotti metabolici;
- confronto della patogenicità dell'MGM con quella del parente oppure, se del caso, dell'organismo parentale;
- capacità di colonizzazione attesa;
- possibilità che il microrganismo sia patogeno per soggetti umani immunocompetenti;
- malattie provocate dall'MGM e meccanismi di trasmissione; livello di invasività e virulenza;
- dose infettiva;
- possibili cambiamenti della via di infezione o della specificità tissutale;
- possibilità di sopravvivenza dell'MGM al di fuori di un organismo umano;
- stabilità biologica;
- spettro di resistenze agli antibiotici;
- allergenicità;
- tossinogenicità;
- disponibilità di terapie e misure profilattiche adeguate.

3.2.5.2 Considerazioni in materia di ambiente

- ecosistemi nei quali il microrganismo in questione potrebbe essere involontariamente rilasciato dalla struttura di impiego confinato;
- attesa circa la capacità di sopravvivenza e moltiplicazione e la portata della disseminazione del microrganismo modificato negli ecosistemi identificati;
- anticipazione delle conseguenze dell'interazione tra il microrganismo modificato e gli organismi o i microrganismi che potrebbero entrare in contatto in caso di immissione accidentale nell'ambiente;
- effetti noti o prevedibili sulle piante e sugli animali quali patogenicità, tossicità, allergenicità, trasmissione di agenti patogeni, modificazione nella resistenza agli antibiotici, alterazione del tropismo o della specificità per organismi ospiti, colonizzazione;
- coinvolgimento noto o prevedibile in processi biogeochimici.

3.3 Classificazione iniziale dell'MGM

I paragrafi da 3 a 5 dell'allegato III specificano che la prima fase del processo di valutazione del rischio di un MGM è l'identificazione delle sue potenziali caratteristiche nocive e una prima classificazione mediante l'identificazione dei rischi associati al ricevente, all'organismo donatore se di pertinenza, al vettore e all'eventuale insetto. A tale scopo può essere utile tenere conto delle caratteristiche generate specificate per la classe 1 al paragrafo 4 dell'allegato III e degli opportuni schemi di classificazione aggiornati nazionali e internazionali (inclusa la direttiva 90/679/CEE (GU L 374 del 31.12.1990, pag. 1) e le sue successive modifiche). Le corrispondenti misure di contenimento e le altre misure di protezione specificate nell'allegato IV possono fungere da riferimento per stabilire se occorrono provvedimenti più severi di contenimento e protezione per limitare gli effetti nocivi identificati.

Per stabilire il livello di rischio dei danni dovuti alle proprietà nocive dell'MGM occorre valutare la gravità del danno e le altre caratteristiche biologiche (ad esempio le mutazioni disabilitanti) suscettibili di limitarne la probabilità. La gravità degli effetti nocivi deve essere stimata a prescindere dalla probabilità con cui essi si potrebbero verificare realmente. Per determinare la gravità dei possibili danni occorre valutare le eventuali conseguenze e non la probabilità del verificarsi del danno. Ad esempio, nel caso di un agente patogeno occorre stimare la gravità della malattia partendo dal presupposto che la specie suscettibile è stata effettivamente infettata. L'attribuzione dell'MGM ad una classe iniziale implica una valutazione della gravità in questo senso. Gli schemi di classificazione, come quello contenuto nella direttiva 90/679/CEE, tengono conto della gravità delle conseguenze. Tuttavia molti schemi sono basati solo su considerazioni relative o alla salute umana o all'ambiente. Occorre dunque valutare la gravità degli effetti nocivi dell'MGM in questione tenendo conto delle due dimensioni.

3.4 Valutazione della probabilità con cui gli effetti nocivi possono verificarsi

Gli elementi fondamentali che determinano il grado di probabilità con cui un evento dannoso si verifica sono il livello e la natura dell'esposizione di soggetti umani o dell'ambiente ad un determinato MGM. In molti casi l'esposizione è di importanza fondamentale ai fini della valutazione del rischio, poiché spesso determina se un effetto nocivo possa o meno verificarsi. La probabilità di esposizione di soggetti umani o dell'ambiente all'MGM in questione dipende dal tipo di operazioni effettuate (ad esempio la portata di tali operazioni) con le condizioni di contenimento corrispondenti alla classificazione iniziale conformemente ai paragrafi 5 e 6 applicate nel corso delle attività.

Il paragrafo 7, punti ti) e in) dell'allegato III specifica quali aspetti delle attività devono essere presi in considerazione in sede di classificazione definitiva e scelta delle misure di protezione. Occorre inoltre valutare la natura e la portata dell'attività per poter stimare la probabilità di un'esposizione di soggetti umani o dell'ambiente al microrganismo in questione, senza dimenticare che tali elementi influiscono anche sulla scelta delle procedure di gestione del rischio.

Gli elementi delle operazioni che potrebbero influire sulla valutazione del rischio e che dovrebbero dunque essere presi in considerazione riguardano anche le attività vere e proprie da svolgere, le pratiche di lavoro e il tipo e la portata delle misure di contenimento utilizzate.

La valutazione dovrebbe tenere conto in particolare del problema relativo allo smaltimento dei rifiuti e degli effluenti. Se opportuno, occorre applicare le misure di sicurezza necessarie per proteggere la salute umana e l'ambiente.

3.4.1 *Natura delle attività da svolgere*

Il grado di rischio e l'adozione di misure di protezione per ridurre tale rischio ad un livello adeguato dipendono dalla natura delle attività da svolgere, poiché esse determinano l'esposizione di soggetti umani e dell'ambiente al rischio e dunque la possibilità che si verifichi un danno.

In funzione della natura delle attività da svolgere viene utilizzata una delle tabelle specificate nell'allegato IV che definiscono le misure adeguate di contenimento e di protezione.

In pratica, per i lavori svolti in laboratorio, dove l'influenza delle procedure standard sull'esposizione è ben nota, è improbabile che venga richiesta una valutazione dettagliata del rischio di ogni singola procedura, a meno che non si utilizzi un organismo estremamente pericoloso. Tuttavia potrebbero essere necessarie considerazioni più specifiche per procedure non routinarie o per procedure che potrebbero avere implicazioni significative per il livello di rischio, per esempio in caso di processi in cui viene generato aerosol.

3.4.2 *Concentrazione e portata*

La densità di una coltura può comportare il rischio di esposizione ad alte concentrazioni di un MGM in particolare, soprattutto nelle fasi a valle di un processo. Occorre dunque valutare attentamente gli effetti della concentrazione dell'MGM sulla probabilità di un evento dannoso.

Anche la portata delle operazioni è un fattore da considerare in sede di valutazione del rischio. Tale fattore può essere espresso in termini di volume assoluto di un'unica operazione oppure in termini di frequenza di un determinato processo ripetitivo, poiché entrambi possono concorrere ad aumentare la possibilità di esposizione se dovessero fallire le misure di contenimento e protezione e dunque influire sulla probabilità del verificarsi di un evento dannoso.

Sebbene le operazioni su vasta scala non comportino necessariamente un livello di rischio più elevato, esse potrebbero comunque aumentare la possibilità di esposizione sia in termini di numero di soggetti umani che di quantità di esposizione dell'ambiente in caso di cattivo funzionamento delle misure di contenimento.

Sulla base della portata delle operazioni si sceglie dall'allegato IV la tabella che risulta essere più adeguata per l'applicazione delle misure di contenimento e protezione.

3.4.3 *Condizioni relative alle colture*

In molte attività ad impiego confinato le colture sono mantenute in ambiente rigorosamente controllato per proteggere il lavoro svolto, tuttavia il tipo e la configurazione dei contenitori o di altre attrezzature utilizzate per la crescita delle colture influisce sul grado di rischio per la salute umana e l'ambiente. Utilizzando contenitori per la fermentazione sigillati ed estremamente sofisticati si possono ridurre significativamente sia l'esposizione, sia i rischi collegati alla manipolazione di MGM. È importante anche prendere in considerazione il grado di affidabilità oppure l'incidenza di possibili anomalie delle attrezzature, poiché eventuali disfunzioni potrebbero comportare alti livelli di esposizione a MGM dannosi. Possono essere prescritte ulteriori misure di contenimento quando la probabilità di eventuali disfunzioni è elevata. Le procedure operative standard relative al personale che svolge lavori a contatto con le colture di MGM, quali la centrifuga o la sonicazione, hanno una notevole influenza sull'efficacia delle misure di contenimento utilizzate.

Quando le condizioni delle colture fungono da misure di contenimento fisico anche le misure biologiche e chimiche utilizzate per proteggere i lavori svolti in laboratorio possono contribuire in maniera significativa al rafforzamento delle misure di contenimento. Un possibile misura biologica di contenimento è l'uso di mutanti auxotrofi per i quali occorrono fattori di crescita specifici. Esempi di misure di contenimento

chimico sono le soluzioni disinfettanti mantenute in sistemi di drenaggio.

Conformemente al paragrafo 7 punto i) dell'allegato III occorre esaminare le caratteristiche dell'ambiente potenzialmente esposto e la gravità dei possibili effetti per valutare la possibilità che si verifichino effetti nocivi e la loro gravità.

L'intensità e la natura dell'esposizione dell'ambiente e l'eventuale presenza di bioti che possono subire effetti negativi se esposti all'MGM in questione sono elementi ambientali importanti.

Occorre tenere in considerazione anche i fattori elencati qui di seguito, se di pertinenza, quando si valuta come le caratteristiche dell'ambiente ricevente possono influire sulla probabilità del verificarsi dell'effetto potenzialmente nocivo e dunque sul livello di rischio e sulla scelta delle misure di protezione.

3.4.3.1 Ambiente potenzialmente esposto

Nella maggior parte dei casi l'ambiente potenzialmente esposto si limita probabilmente all'ambiente di lavoro e all'area immediatamente circostante all'impianto. Tuttavia, in funzione delle caratteristiche specifiche dell'impiego confinato e dell'impianto in cui si svolgono i lavori potrebbe essere necessario prendere in considerazione un ambiente più vasto. La portata dell'esposizione dell'ambiente può dipendere dalla natura e dalla portata dell'attività svolta, ma occorre tenere in considerazione anche tutte le possibili modalità di trasmissione nell'ambiente circostante. In questo caso potrebbe trattarsi di modalità fisiche (tubature di scarico locali, corsi d'acqua, smaltimento dei rifiuti, movimenti delle correnti d'aria) e vettori biologici (movimento di animali e insetti infettati).

3.4.3.2 Presenza di specie suscettibili

La possibilità che si verifichi effettivamente un danno dipende anche dall'eventuale presenza di specie suscettibili nell'ambiente potenzialmente esposto, compresi soggetti umani, animali o piante.

3.4.3.3 Ambiente favorevole alla sopravvivenza dell'MGM

La possibilità che l'MGM possa sopravvivere e continuare a mantenersi nell'ambiente è un fattore determinante in sede di valutazione del rischio. La possibilità che si verifichi un danno è significativamente ridotta se un MGM non può sopravvivere nell'ambiente al quale potrebbe accedere.

3.4.3.4 Effetti sull'ambiente fisico

Occorre valutare anche gli effetti dannosi diretti connessi a un MGM e gli effetti dannosi indiretti dovuti ad un'alterazione significativa delle

caratteristiche fisico-chimiche e/o dell'equilibrio ecologico delle componenti del suolo o dell'acqua nell'ambiente esposto.

4. Procedura 2

4.1 Classificazione definitiva e determinazione delle misure di contenimento

Una volta esaminate tutte le potenziali caratteristiche dannose in termini di gravità e di probabilità, tenendo in debita considerazione gli effetti delle misure di contenimento e di protezione indicate nella classificazione iniziale dell'organismo ricevente, si può procedere alla classificazione definitiva e alla determinazione delle misure di contenimento per l'MGM in questione. Per classificare l'MGM e determinare le relative misure di confinamento in via definitiva occorre rivedere la classificazione iniziale per stabilirne la correttezza, tenendo presente le attività e le caratteristiche delle operazioni proposte. Un confronto tra la classificazione iniziale e le relative misure di contenimento da un lato e la classe e le misure di contenimento definitive dall'altro può dare tre risultati differenti.

- Si constatano effetti negativi che non sono stati presi adeguatamente in considerazione nella classificazione iniziale e che non sarebbero opportunamente limitati dalle misure di contenimento provvisorie stabilite con la procedura I. Occorre dunque applicare ulteriori misure di contenimento e possibilmente rivedere la classificazione dell'attività.
- La classificazione iniziale era corretta e le misure di contenimento che ne derivano sono adatte a prevenire o minimizzare i danni alla salute umana o all'ambiente.
- La classificazione iniziale è di livello superiore rispetto a quanto necessario per l'attività svolta e di conseguenza sarebbe opportuno utilizzare una classificazione inferiore con relative condizioni di contenimento.

4.2 Conferma dell'adeguatezza delle misure di contenimento definitive

Una volta stabilite la classificazione e le condizioni di contenimento definitive, occorre rivalutare il livello dell'esposizione di soggetti umani e dell'ambiente (procedura 1). Ne dovrebbe risultare una conferma dell'accettabilità del grado di probabilità degli effetti nocivi vista la natura e la portata delle operazioni e le condizioni di contenimento proposte. A questo punto il processo di valutazione del rischio è concluso.

Conformemente all'articolo 6, paragrafo 2 della direttiva, se la natura o la portata dei lavori da svolgere cambiano in misura significativa, oppure se sono disponibili nuovi dati scientifici o tecnici tali da inficiare la valutazione del rischio iniziale, quest'ultima deve essere rivista alla luce dei cambiamenti subentrati. Per tutelare la salute umana e l'ambiente occorre modificare immediatamente le condizioni di contenimento in base all'esito della nuova valutazione del rischio.

La classificazione e le misure di contenimento e protezione che, a seguito della valutazione del rischio sono ritenute necessarie per contenere in misura adeguata l'MGM durante le operazioni proposte, consentono di classificare 1, attività di impiego confinato in quattro classi. L'allegato IV della direttiva specifica le misure di contenimento e di protezione per ciascuna classe di impiego confinato.

Dalla classificazione delle attività di impiego confinato relative agli MGM dipendono anche i requisiti di carattere amministrativo.

In caso di dubbio relativamente alla classificazione definitiva e alle condizioni di contenimento è consigliabile contattare l'autorità competente.

Direzione Generale della Prevenzione
via della Sierra Nevada 60 - 00144 ROMA
400.X/6.3/1183

All'Ufficio di Gabinetto
dell'On.le Sig. Ministro
S E D E

All'Ufficio Legislativo
S E D E

Decreto di attuazione della Decisione 2000/608/CE della Commissione del 27 settembre 2000, sulle note orientative per la valutazione del rischio di cui all'allegato III della direttiva 90/219/CEE sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati.

Con la decisione di cui all'oggetto la Commissione dell'Unione Europea ha emanato delle note orientative per la valutazione del rischio relativo all'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati la cui normativa comunitaria è stata recepita, da ultimo, nell'ordinamento legislativo italiano, con il decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206.

Al fine di rendere pubblica tale decisione, volta sia ad indicare le informazioni necessarie ai notificanti per l'impiego confinato di MOGM che, successivamente, alle Autorità competenti per la valutazione delle notifiche presentate, si ritiene opportuna l'emanazione di un decreto ministeriale che permetta di dare attuazione alla decisione medesima

Si è, pertanto, predisposto l'allegato decreto che, ove nulla osti da parte di codesto Ufficio, si prega di voler sottoporre alla firma del Sig. Ministro.

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO X
(Dr. Giuseppe BATTAGLINO)

Direzione Generale della Prevenzione
via della Sierra Nevada 60 - 00144 ROMA
400.X/6.3/

All'Ufficio di Gabinetto
dell'On.le Sig. Ministro
S E D E

All'Ufficio Legislativo
S E D E

Decreto di attuazione della Decisione 2000/608/CE della Commissione del 27 settembre 2000, sulle note orientative per la valutazione del rischio di cui all'allegato III della direttiva 90/219/CEE sull'impiego confinato di microorganismi geneticamente modificati.

Con nota del 13 luglio 2001, che si allega, era stato trasmesso il decreto di attuazione della Decisione comunitaria riportata in oggetto. Non essendo, a tutt'oggi, pervenuto alcun riscontro alla suddetta nota e, nell'ipotesi che la stessa possa essere andata smarrita, si ripropone, per la firma del Sig. Ministro, il decreto di cui trattasi

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO X
(Dr. Giuseppe BATTAGLINO)