



Presidenza del Consiglio dei Ministri

Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita

Codice di Condotta per la Biosicurezza

15/6/2010

Membri del gruppo di lavoro sulla Biosicurezza ed il Bioterrorismo

Prof. Giuliano D’Agnolo, vice-presidente del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita con l’incarico di coordinatore;

Prof. Raffaele D’Amelio, Direttore Master in Analisi del Rischio e Gestione delle Emergenze CBRN, Università di Roma, La Sapienza;

Dott. Antonio Della Guardia, Presidenza del consiglio dei Ministri;

Dott. Antonio Fasanella, Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata, Foggia;

Prof. Bruno Gridelli, vice-presidente Fondazione RIMED; Direttore scientifico ISMETT, Palermo;

Prof. Giuseppe Ippolito, Direttore scientifico Istituto Nazionale per le Malattie infettive “Lazzaro Spallanzani”;

Cap. CC Giampiero Lago, Capo Sezione Biologia, Reparto Investigazioni Scientifiche, Roma;

Ten. Col Florigio Lista, Capo Sezione Biologia Molecolare, centro Studi e Ricerche di sanità e Veterinaria dell’Esercito Roma;

Prof. Mauro Moroni, Direttore Istituto Malattie Infettive, Università di Milano;

Dr.ssa Laura Nicolini, Direttore del Servizio Biologico, Istituto superiore di sanità, Roma;

Prof.ssa Laura Palazzani, vice-presidente del Comitato Nazionale per la Bioetica;

Dr.ssa Maria Grazia Pompa, Dirigente Medico, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute;

Dr. Decio Ripandelli, Direttore amministrazione e Relazioni Esterne, ICGEB, Trieste;

Dr.ssa Loredana Vellucci, Dirigente Medico, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute.

Esperti

Prof. Maria Rita Gismondo, Capo del Laboratorio di Microbiologia Clinica Facoltà di Medicina e Chirurgia, Ospedale Universitario “Luigi Sacco”, Milano

Dr. Giulio M. Mancini, *Research Fellow* Landau Network-Centro Volta, Como;

Dr.ssa Alicia Mignone, ENEA, Roma

Per la struttura di supporto

Dr. Agnese Camilli (coordinatore)

Dr. Marina Salvatore

Sig.ra Giuseppina Schiavone

Dr. Paola Castello

Dr. Annalisa Del Mondo

Dr. Claudia Orlandini

Dr. Loredana Persampieri

Dr. Simona Ragusa

1. Introduzione

La ricerca nelle scienze della vita produce conoscenze che danno un contributo significativo in termini di salute e benessere. Tuttavia, le stesse conoscenze possono essere usate a scopi criminali, possono cioè avere un duplice uso.

Il codice di condotta è un insieme di principi e di istruzioni che devono essere rispettati dai membri di un particolare gruppo in una professione o nell'industria. I codici non devono essere confusi con le linee guida (che sono meno impegnative) o con i trattati (che sono più impegnativi). Lo scopo principale dei codici di condotta sulla biosicurezza è quello di contribuire ad elevare l'attenzione sulla possibilità che la ricerca e le sue applicazioni possa contribuire, direttamente o indirettamente, allo sviluppo ed uso improprio di agenti biologici e tossine.

I codici di condotta offrono regole per responsabilità e forniscono suggerimenti per regolamenti ed eventualmente per sanzioni al fine di accrescere l'attenzione dei ricercatori, definire la policy nella ricerca, pubblicazioni, spedizioni e trasporti di agenti biologici.

Il Codice di Condotta è diretto a:

- il personale che è coinvolto nella ricerca biomedica, biologica, biotecnologica;
- organizzazioni pubbliche e private che svolgono attività di ricerca nelle scienze della vita;
- organizzazioni pubbliche e private che svolgono attività di formazione nelle scienze della vita;
- organizzazioni che finanziano e valutano le ricerche nelle scienze della vita;
- associazioni scientifiche e professionali del personale coinvolto nella ricerca relativa alle scienze della vita;
- organizzazioni pubbliche o private nelle quali materiali biologici o tossine, a potenziale duplice uso sono conservate, manipolate o spedite;
- autori, editori di pubblicazioni nel campo delle scienze della vita ed amministratori di siti web dedicati allo stesso argomento.

2. Scenario di riferimento

Il Governo italiano ha adottato, da tempo, le misure idonee a prevenire un incidente o un atto criminale che preveda l'impiego di agenti biologici o tossine. In questo ambito ha predisposto un piano di emergenza su tutto il territorio Italiano ed ha istituito un Centro nazionale per la prevenzione ed il controllo delle malattie, con il compito di analizzare e gestire i rischi collegati alla diffusione delle malattie infettive e al bioterrorismo (1). Il Centro opera in coordinamento con le strutture regionali, attraverso convenzioni con l'Istituto superiore di sanità (2), con l'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, con l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" (<http://www.inmi.it>) e l' Azienda Ospedaliera Luigi Sacco - Ospedale e Polo Universitario (<http://www.hsacco.it>), Centri di Riferimento per il Bioterrorismo con gli Istituti zooprofilattici sperimentali, con le Università, con gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e con le altre strutture di assistenza e di ricerca pubbliche e private, nonché con gli organi della Sanità militare

Un'iniziativa analoga è stata realizzata relativamente al controllo dei patogeni animali con l'istituzione del Centro nazionale di lotta alle emergenze contro le malattie animali e dell'Unità centrale di crisi, affidati alla Direzione generale della sanità animale e del farmaco veterinario del Ministero della salute (<http://www.normativasanita.it/dettaglio.jsp?attoCompleto=si&di=25963>). In precedenza, il Governo italiano aveva istituito il Centro di Riferimento Nazionale per l'Antrace (<http://www.izsfg.it/pagine/antrace.htm>) presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata di Foggia (D.M. 8 maggio 2002, pubblicato nella G.U n. 118 del 22 maggio 2002), come laboratorio di riferimento per l'Italia per il test di rilevamento delle spore di antrace responsabili del carbonchio. Al giorno d'oggi, il carbonchio non ha più la stessa diffusione che aveva nei secoli passati, ma rimane comunque una reale minaccia economica e di salute pubblica ed è importante che le autorità sanitarie e gli addetti del settore mantengano alta l'attenzione nei confronti di questa temibile zoonosi il cui agente eziologico, a causa del largo spettro di ospiti e

della elevata resistenza delle sue spore, risulta particolarmente adatto ad un potenziale impiego bioterroristico.

Il rischio di attacchi bioterroristici è statisticamente basso, ma le conseguenze possono essere devastanti per la capacità di alcuni agenti biologici di contaminare il territorio, distruggere i raccolti, infettare gli animali e colpire in modo strategico la catena di approvvigionamento degli alimenti (3).

Il primo impegno a non usare gli agenti patogeni come arma risale al “Protocollo per la Proibizione dell’Uso in Guerra di Gas Asfissianti, Velenosi, o di altri Gas e di Metodi di Guerra Batteriologica”, aperto alla firma, a Ginevra nel 1925 ed entrato in vigore nel 1928.

Nel 1972 fu firmata la “Convenzione sulla Proibizione dello Sviluppo, Produzione e Stoccaggio di Armi Batteriologiche (Biologiche) e Tossine e sulla loro Distruzione” nota come *Biological Weapons Convention* (BWC, <http://www.unog.ch/bwc>). La BWC, entrata in vigore nel 1975 stabilisce che ogni Stato Membro non deve in alcun caso sviluppare, produrre stoccare od acquisire o mantenere:

- agenti microbici o biologici, o tossine, qualunque sia la loro origine o metodi di produzione, del tipo e in quantità tali che non siano giustificabili in termini di profilassi, protezione o altri scopi pacifici;
- armi, equipaggiamenti o mezzi di diffusione progettati per l’utilizzo di tali agenti o tossine in un conflitto armato.

La Risoluzione 1540, approvata dal Consiglio di Sicurezza dell’ONU nel 2004, aggiunge un ulteriore obbligo internazionale e vincolante contro ogni sostegno per l’acquisizione di armi di distruzione di massa a persone o strutture non autorizzate dai rispettivi governi.

La BWC, negli anni successivi alla sua entrata in vigore, ed in particolare a seguito della V Conferenza di Riesame (2002), ha posto in discussione fra gli Stati Membri, in incontri annuali intersessionali tra le Conferenze di Riesame, vari problemi legati alle armi biologiche, affrontando questioni relative al duplice uso, alla formazione, allo sviluppo ed all’adozione di codici di comportamento (4). Negli incontri annuali è stata promossa la condivisione delle problematiche in agenda ed a beneficio degli Stati Membri sono state fornite, da parte di alcuni Stati, utili indicazioni sulle misure già adottate a livello nazionale.

I temi più importanti affrontati e quelli che saranno oggetto di ulteriori valutazioni sono:

- 2003: adozione di misure nazionali per la piena applicazione del trattato;
- 2004: sistema internazionale di sorveglianza, prevenzione e mitigazione delle malattie nel caso di uso o minaccia d’uso di armi biologiche;
- 2005: codici di condotta per gli scienziati;
- 2006: VI Conferenza di Riesame della Convenzione;
- 2007: adozione di tutte le misure del trattato; modalità e mezzi per migliorare l’attuazione nazionale (legislazione, Istituzioni nazionali e loro coordinamento);
- 2008: misure di biosicurezza, supervisione e formazione;
- 2009: promozione della capacità di sorvegliare, identificare, diagnosticare e contenere le malattie infettive
- 2010: rafforzamento delle misure di assistenza e coordinamento in caso d’uso di armi biologiche e tossine;
- 2011: VII Conferenza di Riesame della Convenzione.

I risultati ottenuti sono stati inseriti in una guida di riferimento dall’*Implementation Support Unit* che è visibile nel sito:

[http://www.unog.ch/80256EE600585943/\(httpPages\)/16C37624830EDA5C12572BC0044DFC1?OpenDocument](http://www.unog.ch/80256EE600585943/(httpPages)/16C37624830EDA5C12572BC0044DFC1?OpenDocument)

Una iniziativa importante, nell’ambito del settore biologico, è rappresentata dal Gruppo Australia, un forum informale, attualmente composto da 41 Stati che, attraverso l’armonizzazione dei controlli sulle esportazioni cerca di evitare che le stesse possano contribuire allo sviluppo di armi chimiche e biologiche (<http://www.australiagroup.net/en/index.html>). Il gruppo ha elaborato, nel settore biologico, apposite liste di patogeni umani, animali e vegetali e relative apparecchiature

e tecnologie di produzione. Le liste elaborate nel corso dei lavori sono state recepite dai Paesi partecipanti e dall'Unione Europea (5, 6). L'Unione Europea ha altresì adottato un regolamento sull'esportazione di agenti e tecnologie a duplice uso (7). In Italia l'Autorità competente per l'applicazione di tale regolamento è la Direzione Generale per la Politica Commerciale Internazionale del Ministero dello Sviluppo Economico

Occorre sottolineare che la Convenzione contiene all'articolo X le disposizioni relative ai benefici delle scienze della vita, riconoscendo agli Stati Membri il diritto di facilitare e partecipare a ricerche per l'uso pacifico di agenti biologici e tossine. Purtroppo la natura di alcune tecnologie e conoscenze scientifiche fa sì che le ricerche di scienziati, che lavorano per scopi pacifici, possano essere utilizzate anche per scopi criminali. Tra queste eventualità si inserisce la collaborazione inconsapevole che potrebbe realizzarsi attraverso il coinvolgimento degli scienziati in attività apparentemente prive di rischio come la formazione degli studenti.

Gli Stati hanno dovuto affrontare, quindi, il problema collegato ad un eventuale duplice-uso delle conoscenze scientifiche e dell'impiego delle tecnologie e hanno dovuto prendere le misure necessarie a ridurre la possibilità di sviluppo delle armi biologiche favorendo però, allo stesso tempo, le applicazioni scientifiche pacifiche e la loro diffusione.

Governare le tecnologie a duplice-uso significa mantenere un equilibrio tra la necessità di impedire eventuali impieghi militari o terroristici e la necessità di mantenere lo sviluppo delle applicazioni pacifiche. Il regime di *governance* per raggiungere tale equilibrio è ben delineato nel documento finale del *Sixth Review Conference of the State Parties to the BWC* (8). Occorre quindi valutare in modo approfondito l'uso dei materiali biologici essendo consapevoli che le attività e le risorse biologiche possono sì essere usate a scopi pacifici o consentiti, ma possono anche essere usate facilmente per scopi delittuosi. Questa possibilità è spesso definita come duplice uso (*dual-use*). In questo documento è stata utilizzata come definizione di "duplice uso" quella indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "metodi di ricerca, conoscenza e tecniche che possono, o potrebbero avere, applicazioni potenziali sia in campo civile che militare" (9). Bisogna comunque tener presente che le applicazioni militari non sono necessariamente sempre offensive, e in tale ottica, la Convenzione BWC consente agli Stati di perseguire misure protettive e profilattiche di utilizzare agenti biologici e tecnologie per lo sviluppo di mezzi diagnostici, vaccini, *detectors*, indumenti protettivi, ecc. Ne consegue che non tutte le attività con duplice uso sono proibite. Approfondimenti su questi temi sono stati pubblicati dal Landau Network del Centro di Cultura Scientifica A. Volta (<http://www.centrovolta.it/landau>).

Nel tempo la ricerca scientifica sui microrganismi patogeni e tossine ha offerto mezzi efficaci per combattere le malattie infettive che colpiscono, l'uomo, gli animali e le piante e ha permesso di sviluppare misure efficaci in grado di ridurre la minaccia del bioterrorismo. La piena conoscenza delle caratteristiche di alcuni agenti patogeni è stata la condizione necessaria per lo sviluppo di nuovi e migliori mezzi diagnostici, trattamenti antimicrobici od anti-tossine e misure preventive. Storicamente, la ricerca su alcuni virus, come ad esempio quello del vaiolo, ha fornito strumenti adatti a ridurre globalmente morbilità e mortalità, contribuendo in modo significativo all'allungamento della vita umana. La ricerca sui patogeni animali e vegetali ha contribuito notevolmente a migliorare la qualità degli alimenti ed a favorire progetti scientifici nel settore. E' essenziale per il Paese lo sviluppo di metodi di identificazione rapida e tecnologie diagnostiche che aumentino la capacità di rispondere all'insorgenza naturale di una malattia o di contrastare eventuali atti di bioterrorismo.

La letteratura scientifica offre, anche inconsapevolmente, molti esempi di potenziale utilizzazione a fini criminali delle nuove tecnologie. La capacità di nebulizzare proteine e peptidi per aerosol ha permesso di sviluppare nuove forme farmaceutiche da utilizzare in terapia; nel diabete, per esempio, l'insulina può essere somministrata anche per via inalatoria invece che sottocutanea, questa applicazione consente però alle molecole di *bypassare* parzialmente i meccanismi di difesa (10). Questa tecnologia, quindi, potrebbe teoricamente essere utilizzata per produrre un'arma biologica, che può raggiungere la via ematica attraverso quella inalatoria con

maggiore rapidità ed efficienza, rispetto ad altre vie di somministrazione. La dimostrazione che ceppi commensali comuni di *Escherichia coli* possono produrre nell'intestino umano peptidi specializzati offre un altro esempio di potenziale duplice uso (11).

In biologia molecolare si fa largo uso dei geni di resistenza agli antibiotici come strumento per selezionare le cellule ingegnerizzate. Si tratta di una tecnologia semplice, facilmente adattabile alla produzione di patogeni antibiotico resistenti. E' opinione comune che il programma sovietico di armi biologiche abbia prodotto forme di peste, antrace e tularemia resistenti agli antibiotici (12). Procedimento relativamente semplice visto che i batteri mutando spontaneamente possono acquisire resistenza agli antibiotici cui sono esposti. Ad esempio *Yersinia pestis*, l'agente causale della peste bubbonica, contiene un gene, identico per il 47% ad un gene dell'*Escherichia coli*, che conferisce a quest'ultimo resistenze multiple agli antibiotici (13).

E' stato pubblicato almeno un caso in cui la manipolazione genetica ha creato un patogeno più virulento del ceppo cosiddetto selvaggio (14). Alcuni ricercatori australiani avevano modificato geneticamente il virus Ectromelia, un patogeno naturale del topo, al fine di esprimere Interleuchina 4, con lo scopo di creare un vaccino anticoncezionale; il costrutto ottenuto, invece, provocava la morte dei topi. Poiché il virus Ectromelia è un parente stretto del virus del vaiolo e del virus vaccinia, utilizzato per la vaccinazione contro il vaiolo, una possibile ricombinazione tra i due potrebbe rendere inefficace la vaccinazione anti-vaiolo nell'uomo. I ricercatori, preoccupati del risultato ottenuto, si consultarono con il Governo australiano prima di pubblicare il lavoro. Il lavoro fu commentato sia dai media che dalla comunità scientifica (15,16), ma questa linea di ricerca venne abbandonata.

La capacità, attuale, di creare un virus *ex novo* è progredita molto rapidamente: la sintesi *in vitro* del virus della polio (17) ha richiesto tre anni, mentre per la sintesi di un virus di dimensioni analoghe, il batteriofago Phi X174, sono bastate due settimane (18). Questo risultato deriva dall'aumento esponenziale di interesse verso le tecnologie di sintesi *de novo* del DNA che libera gli investigatori dalla necessità di utilizzare un organismo biologico pre-esistente sul quale analizzare l'impatto di piccole variazioni geniche e permette la progettazione di nuove forme biologiche (19).

Vi sono nel mondo più di 100 imprese commerciali capaci di sintetizzare il DNA richiesto, che fanno fronte a circa 50.000 richieste di ordini di geni per anno (20). Sebbene l'*International Association of Synthetic Biology* -che riunisce alcune di queste imprese- abbia annunciato l'adozione di codici di condotta per valutare la richiesta della sintesi di sequenze di DNA potenzialmente pericolose (21), tali codici sono basati sull'analisi bioinformatica delle banche genomiche esistenti. Dato che nessuno ritiene che il mero allineamento di sequenze sia sufficiente per identificare i geni pericolosi, o geni di organismi innocui modificati in modo da diventare altamente patogeni o letali, è comunque sempre necessario ricorrere alla capacità di valutazione dell'uomo (22).

Il *National Science Advisory Board for Security* (NSABS) statunitense ha predisposto delle linee guida specifiche in materia (23).

La pubblicazione di questi lavori ha creato un movimento d'opinione contro la diffusione di potenziali "ricette" per la preparazione di armi biologiche e un gruppo di editori di riviste scientifiche e ricercatori ha firmato congiuntamente lo "*Statement on the Consideration of Biodefence and Biosecurity*", nel quale, pur riaffermando l'importanza del progresso scientifico per l'umanità e la necessità di proteggere l'integrità dei processi scientifici, allo stesso tempo si riconosce, che alcuni elementi contenuti nell'informazione scientifica potrebbero essere usati dai terroristi, e che tali informazioni non dovrebbero pertanto essere pubblicate (24).

In pratica, gli autori, di molte pubblicazioni controverse, hanno sostenuto di aver considerato il doppio-uso e le implicazioni sociali del loro lavoro prima di presentare i manoscritti per la pubblicazione. Alla luce di queste indicazioni, l'editore dei *Proceedings of the National Academy of Science USA* (PNAS) ha sottoposto ad un riesame un lavoro già pubblicato sulla capacità del virus del vaiolo di evadere il sistema immunitario (25), nonostante fosse accompagnato da un editoriale nel quale si sottolineava l'importanza dell'articolo nello studio della terapia

antivirale, importanza sicuramente maggiore del rischio per la biosicurezza (26). Il riesame dimostrò che i *referees* avevano valutato attentamente la natura sensibile del lavoro, concludendo che i benefici della pubblicazione erano nettamente superiori al potenziale uso criminale del lavoro stesso (27).

Più recentemente un lavoro sulla sintesi (28, 29) del virus della influenza, la cosiddetta Spagnola, del 1918, è stato esaminato prima della pubblicazione dal NSABS. Lo NSABS ha approvato la pubblicazione, senza richiedere che parte del documento venisse eliminata, indicando che al manoscritto fosse aggiunta una dichiarazione sulla rilevanza dell'articolo per la sanità pubblica e suggerendo che *Science* scrivesse un editoriale a sostegno della ricerca effettuata (30-32).

Anche un lavoro sull'utilizzazione della tossina botulinica come possibile minaccia alla fornitura di latte è stato sottoposto ad una valutazione accurata prima della sua pubblicazione (33). La decisione di pubblicarlo è stata spiegata dal presidente della *National Academy of Science USA* (34).

Occorre sottolineare che, a distanza di anni, un'analisi della politica editoriale relativa agli aspetti di biosicurezza, effettuata su 18 giornali scientifici in lingua inglese, ha rivelato che gli unici giornali che forniscono indicazioni chiare per gli autori su questo argomento (35) sono quelli editi dall'*American Society for Microbiology* e dal *Nature Publishing Group*. Sorprendentemente, neppure i giornali, i cui editori avevano firmato la dichiarazione del 2003, hanno adottato ad oggi politiche di biosicurezza, probabilmente perchè la presa di posizione dei giornali scientifici venne subito criticata in assenza di procedure e linee guida chiare (36-38).

Molti editori di giornali privi di una politica di biosicurezza, contattati durante la suddetta analisi, hanno affermato che il rischio di episodi di bioterrorismo è stato esagerato e che è impossibile porre dei limiti alla pubblicazione in quanto la scienza deve essere disponibile a tutti. Questa opinione riflette quella della maggior parte degli scienziati intervistati al fine di conoscere la loro posizione sull'adozione di misure adeguate e sulla responsabilità istituzionale (30). A questo proposito occorre sottolineare che su 16.000 manoscritti presentati alle 11 riviste pubblicate dall'*American Society for Microbiology*, dal 2003 al 2008, solo per 4 sono state richieste modifiche minori per problemi di biosicurezza e 2 non sono stati pubblicati perché gli autori non hanno voluto fornire dettagli metodologici (30).

Il raggiungimento di un giusto equilibrio tra la pubblicazione di risultati con duplice uso e la restrizione dell'accesso a tali informazioni è un atto estremamente delicato. La limitazione all'accesso delle informazioni potrebbe avere infatti ulteriori implicazioni negative per la sicurezza internazionale, poichè può interferire significativamente con la capacità nazionale di predisporre misure adeguate contro un uso criminale delle bioscienze.

Tale equilibrio può essere raggiunto mediante tre iniziative: a) una procedura di auto-valutazione da parte dei ricercatori che sviluppino programmi di ricerca con potenziale duplice uso; b) l'istituzione da parte delle organizzazioni scientifiche di una valutazione *ex ante*; c) l'adozione da parte di tutti i giornali dedicati alle bioscienze di una politica di biosicurezza che permetta di aumentare la consapevolezza della comunità scientifica su questi temi.

3. Biosicurezza (“*biosecurity*” e “*biosafety*”)

Il termine biosicurezza si riferisce a tutte quelle procedure e misure operative capaci di prevenire la perdita o il trafugamento finalizzato ad un uso deliberato e malevolo di microrganismi e tossine. La parola deriva dal termine inglese “*biosecurity*”, distinto dal termine “*biosafety*”, inteso invece come la prevenzione del rilascio accidentale di patogeni, che può mettere a repentaglio la salute dei ricercatori coinvolti o dell'ambiente e delle comunità che risiedono intorno alle strutture di ricerca. Sebbene in italiano il termine biosicurezza comprenda entrambi gli aspetti, adeguati livelli di *biosafety* si ottengono mediante barriere fisiche e strutturali e l'uso di filtri, ad elevata efficienza, per trattare l'aria negli ambienti di lavoro. Tali strutture a contenimento impediscono il contatto tra il ricercatore e l'agente biologico e tra il laboratorio e l'ambiente circostante.

Il contenimento è realizzato anche tramite l'applicazione delle buone pratiche di laboratorio, l'uso di cappe biologiche con sistemi di filtrazione dell'aria estratta e l'utilizzazione di laboratori appositamente costruiti. Questi laboratori sono normalmente equipaggiati con particolari unità di trattamento dell'aria (UTA) che, determinando una pressione interna negativa rispetto all'ambiente circostante, impediscono di fatto la fuoriuscita di aria contaminata al di fuori dell'impianto stesso. Esistono 4 livelli di biocontenimento (P o *BioSafety Level*, BSL) basati sulle caratteristiche di patogenicità, virulenza, capacità di diffusione, disponibilità di trattamenti terapeutici o profilattici, quantità totale dell'agente biologico. Il livello di biocontenimento più stringente (P4 o BSL4), è richiesto per la conservazione, la manipolazione e lo studio di virus emorragici, come Ebola, Congo e Crimea, responsabili di un'altissima mortalità e per i quali non esistono presidi terapeutici, ma anche per il Vaiolo per la sua altissima capacità infettante e contagiosità, pur avendo a disposizione il relativo vaccino.

I dati genetici sui microrganismi patogeni, nel contesto di queste linee guida, occupano una posizione unica rispetto al problema del doppio uso, nel senso che rappresentano materiale grezzo, intrinsecamente non pericoloso, ma utilizzabile a scopi criminali. Occorre infatti considerare che la cultura genomica costituisce una rete universale di informazioni e strumenti tecnici. Le maggiori collezioni di dati genomici, disponibili in internet, hanno politiche che prevedono l'accesso libero ed anonimo ai dati depositati ed, inoltre, la maggior parte delle riviste scientifiche richiede, come requisito obbligatorio per la pubblicazione, che i dati genomici vengano depositati in una base di dati accessibile a tutti. E' da notare che sono attribuibili alla genomica i successi, ottenuti nel 2003, dalla collaborazione internazionale, per il controllo della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e la creazione di candidati per la vaccinazione contro il meningococco di tipo B (39). A causa di tali successi vi è un ampio consenso contro la regolamentazione di questo settore (40).

Le misure necessarie per raggiungere il massimo grado di "*biosafety*" non sono necessariamente le stesse che servono per raggiungere il massimo grado di "*biosecurity*". Per raggiungere quest'ultima bisogna adottare misure idonee, come accessi controllati e sbarramenti per le strutture di laboratorio, misure di sicurezza sul personale impiegato, procedure stringenti per il trasporto e la tracciabilità degli agenti biologici all'interno e soprattutto all'esterno del laboratorio, per evitare la perdita od il furto degli agenti e tossine conservati. Queste attività comportano controlli, e quindi provvedimenti e restrizioni, non solo a livello locale, ma anche nazionale ed internazionale.

Appare, perciò, cruciale al fine di raggiungere il massimo grado di biosicurezza, inteso come "*biosecurity*" conoscere quali agenti, a potenziale doppio uso, siano utilizzati nei vari laboratori, in quali quantità, la loro esatta localizzazione, i loro spostamenti e l'uso che ne viene fatto per finalità positive.

4. Biologia di sintesi (o biologia sintetica dall'inglese *synthetic biology*)

La biologia di sintesi rappresenta un nuovo campo di ricerca in cui convergono diverse discipline scientifiche e tecnologiche, convergenza che porta ad una graduale transizione dalle attuali modificazioni dei sistemi biologici alla futura fabbricazione degli stessi, dall'ingegnerizzazione di sistemi semplici a quella di sistemi complessi, dall'adattabilità indotta nei sistemi naturali a quella progettata in sistemi parzialmente o totalmente artificiali. In altre parole si può dire che la biologia di sintesi ha come obiettivo quello di progettare e realizzare nuove parti o sistemi biologici, e di riprogrammare i sistemi biologici naturali esistenti per nuove funzioni (<http://www.syntheticbiology.org>). L'eterogeneità delle possibili applicazioni ed il gran numero di discipline scientifiche coinvolte rende difficile raggiungere il consenso su una definizione operativa univoca e di conseguenza rende altrettanto difficile identificare una cornice etico-legale per questa nuova disciplina. A questo proposito si rinvia alle raccomandazioni del Gruppo Europeo sull'Etica nella Scienza e le Nuove Tecnologie, che ha chiesto alla Commissione di verificare se le attuali procedure di valutazione del rischio siano applicabili ai prodotti della biologia di sintesi ed

eventualmente di predisporre delle misure *ad hoc*, prima di finanziare la ricerca nel settore o di autorizzare la commercializzazione di tali prodotti (41).

Al momento l'applicazione più diffusa è la sintesi di sequenze di DNA, RNA e peptidi. Vi sono globalmente più di 100 imprese commerciali capaci di sintetizzare chimicamente il DNA a doppia elica a partire dagli oligonucleotidi con lunghezze variabili in termini di coppie di basi da 50 a 50 000 (21). Questo DNA sintetico potrebbe essere usato per creare nuovi patogeni e quindi rischi per la biosicurezza. A tale preoccupazione ha risposto l'*International Association of Synthetic Biology*, che raggruppa alcune di tali imprese, con l'adozione, a novembre 2008, di codici di condotta per valutare la richiesta della sintesi di sequenze di DNA potenzialmente pericolose (42), Subito dopo l'*International Gene Synthesis Consortium* ha adottato uno standard molto simile (43).

Entrambi i codici sono basati sulla comparazione della sequenza richiesta con quelle depositate nella GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genBank/>). Tale analisi è seguita da una valutazione da parte di esperti per verificare se le sequenze con omologia più vicina possano essere usate per fabbricare armi biologiche. In caso di dubbi, viene verificato se il richiedente esiste e se ha un motivo legittimo per usare la sequenza richiesta. Vi sono purtroppo imprese che pongono scarsa attenzione al problema della biosicurezza.

Il Governo statunitense, dopo la presentazione dei codici industriali, ha pubblicato, con la richiesta di commenti, la prima bozza delle regole per le imprese di sintesi del DNA (44). Il documento suggerisce che i fornitori di DNA sintetico accertino le credenziali del richiedente, nel caso che la comparazione con la GenBank abbia dimostrato che la sequenza richiesta è "*more closely related to a Select Agent or Toxin sequence than to a non-Select Agent or Toxin Sequence*". La lista degli agenti selezionati viene aggiornata dal *Centre for Diseases Control* ed è visibile in <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp>. Inoltre per gli ordini provenienti dall'estero deve essere effettuato un ulteriore controllo con l'*Export Administration Regulations Commerce Control List*. Al momento non è prevedibile quali tipo di codici verranno adottati, a livello internazionale, ma riteniamo indispensabile ricorrere sempre all'esperienza umana (45, 46). Sarebbe, inoltre, opportuno che linee guida condivise venissero adottate a livello delle Parti della BWC.

La biologia di sintesi è lo strumento che Craig Venter ed Hamilton Smith hanno usato per trasformare una cellula in un'altra (47). A tale scopo hanno comprato da una ditta di sintesi 1000 sequenze di DNA, che coprivano l'intero genoma del batterio *Mycoplasma mycoides*, lunghe 1080 basi, in modo che alla fine di ogni sequenza vi fossero 80 basi sovrapposte alla regione fiancheggiante. Quattro delle sequenze erano state disegnate in modo che, in codice, esprimessero i nomi delle persone coinvolte nel progetto, delle citazioni, ed un indirizzo di posta elettronica. Questo codice le faceva riconoscere come sintetiche. I geni artificiali andavano a sostituire 100 dei 500 geni del micoplasma, che potevano essere rimossi senza influenzare la vitalità del batterio. L'intero genoma è stato assemblato in lievito ed inserito in un altro micoplasma *M. capricolum*, privato del proprio genoma. I primi tentativi non dettero alcun risultato per un errore su una singola base del genoma sintetico. Corretto l'errore, il batterio si è riprodotto esprimendo le proteine del *M. mycoides* e non quelle del *M. capricolum*, confermando la trasformazione di una cellula in un'altra. Questo risultato che non ha creato la vita artificiale è costato 10 anni e 40 milioni di dollari.

Il CNBBSV, facendo proprie le raccomandazioni del Gruppo Europeo sull'Etica nella Scienza e le Nuove Tecnologie, ritiene che:

- un organismo biologico di sintesi debba essere realizzato in modo da non poter sopravvivere se rilasciato accidentalmente nell'ambiente;
- studi al lungo termine di impatto ambientale debbano essere condotti nel caso di rilascio di un organismo biologico di sintesi;
- è necessario che venga monitorata la produzione di sostanze, ottenute da un organismo biologico di sintesi, quando tali sostanze non sono identiche a sostanze equivalenti note;
- debba essere proibita la ricerca sugli organismi biologici di sintesi quando questi ricadano nelle proibizioni previste dalla Convenzione BWC.

5. Pubblicazione dei risultati

La natura della ricerca scientifica è tale che, in rari casi, la ricerca può portare anche a risultati completamente inattesi, con potenziale duplice uso. In tali casi la revisione di biosicurezza a livello della pubblicazione gioca un ruolo importante nel prevenire la diffusione di informazioni potenzialmente rischiose. Occorre sottolineare che molte istituzioni di ricerca nel nostro paese hanno adottato delle procedure autorizzative per quanto riguarda le pubblicazioni; procedure che possono rappresentare un primo elemento di una politica internazionale che permetta l'armonizzazione dei codici di condotta da applicare nella ricerca su agenti biologici rischiosi.

L'adozione di linee guida sulla biosicurezza da parte di tali istituzioni, ma anche da parte dei giornali scientifici, darebbe un contributo rilevante alla formazione ed alla consapevolezza dei ricercatori in questo settore. I ricercatori sono per loro natura indipendenti, ostili a regolamenti e restrizioni, ma così come hanno accettato, e fatte proprie, le politiche editoriali su altri temi eticamente sensibili, quali la sperimentazione animale e quella sugli uomini, così accetterebbero una revisione dei loro manoscritti in termini di biosicurezza.

6. Legislazione nazionale

In Italia la manipolazione genetica degli agenti biologici è strettamente regolata, indipendentemente dal rischio posto dagli stessi, dal Decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206 che prevede la notifica e la valutazione preventiva del Ministero della Salute dei laboratori/impianti realizzati con contenimento fisico/strutturale, dell'agente biologico risultante dalla modificazione genetica effettuata e della valutazione di rischio relativa all'operazione condotta.

Nell'effettuare l'analisi per il potenziale duplice uso, è necessario prendere in considerazione anche la classificazione degli agenti biologici rischiosi per l'uomo, riportata in allegato XLVI del Decreto legislativo 81/08. La detenzione e, di conseguenza, la manipolazione di agenti biologici di gruppo di rischio 4, secondo la classifica dell'OMS, deve essere autorizzata dal Ministero della salute. In quest'ambito, il Ministero della Salute, identifica come un rischio per la sicurezza nazionale i microrganismi *Variola major* (vaiolo), *Bacillus anthracis* (antrace o carbonchio), *Yersinia pestis* (peste), la tossina del *Clostridium botulinum* (botulismo) ed i virus (Ebola, Marburg, Lassa, Febbri emorragiche sudamericane, ecc.)
http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_17_allegato.pdf.

Gli agenti appartenenti al gruppo 4 sono agenti che possono provocare malattie gravi in soggetti umani o animali e costituiscono un serio rischio per i lavoratori e possono presentare un elevato rischio di propagazione nella comunità; non sono disponibili, di norma, efficaci misure profilattiche o terapeutiche. Possono essere coltivati solo in apposite strutture con contenimento (chiamate P4 o BSL-4) anch'esse previamente valutate ed autorizzate dal Ministero della Salute. In Italia è in attività un solo laboratorio BSL-4 presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma.

Il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV), nel 2004, ha pubblicato (<http://www.governo.it/biotecnologie/documenti.html>.) una lista dei patogeni animali e vegetali classificati in 4 gruppi di rischio, identificati con criteri simili a quelli dei patogeni umani, al fine di fornire un utile strumento di riferimento alle istituzioni ed ai ricercatori interessati.

7. Accesso agli agenti biologici

Nel 2001 spore del *Bacillus anthracis*, il patogeno che causa l'infezione nota come antrace, vennero spedite per posta a diversi individui residenti negli USA. A seguito di questo episodio furono emanate delle regole sull'accesso agli agenti biologici che impongono che il personale interessato venga sempre sottoposto ad una valutazione preventiva di sicurezza (informazioni disponibili sul sito <http://www.selectagents.gov/agentToxinList.htm>).

Ad oggi manca però l'evidenza che tale strumento di valutazione preventiva sia in grado di identificare efficacemente e preventivamente quegli individui che possono rappresentare un rischio interno all'istituzione.

Lo sviluppo di mezzi diagnostici efficaci e di vaccini, peraltro, richiede l'accesso di istituzioni e personale attendibili ad un vasto numero di agenti biologici selezionati. La complessità della rete di regolamenti nazionali in materia ha ostacolato, fino ad oggi, lo scambio internazionale di microrganismi patogeni, ed in particolare di quelli provenienti dagli USA, dove la normativa è molto stringente e non consente scambi di agenti patogeni ritenuti pericolosi, ovvero inclusi nella lista dei *select agents*, se non si è accreditati e sottoposti a sorveglianza delle stesse autorità USA, preposte a questo compito. Ciò nonostante, seppur con notevoli difficoltà, in ambito europeo, grazie all'azione delle reti che comprendono i laboratori BSL-3 e 4 europei (*European Network of BSL-4 Laboratories - EuronetP4* www.euronetp4.eu (48), ed il *Collaborative Network of European Laboratories for Outbreak Assistance and Support*, coordinato dall'*European Network for Diagnostics of 'Imported' Viral Diseases ENIVD/ ENIVD CLRN* www.enivd.de), questi scambi continuano ad essere attuati e si stanno sviluppando codici di condotta comuni che facilitino lo scambio, la tracciabilità e l'applicazione delle procedure di sicurezza previste per l'impiego di agenti patogeni (49-51).

Allo sviluppo di linee guida comuni per la biosicurezza contribuirà inoltre l'*European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents*, progetto approvato nell'ambito del settimo programma quadro, che riunisce tutti i laboratori BSL-4, operativi in Germania, Svezia, Francia, Italia ed Inghilterra ed altri otto in costruzione, o in fase di progetto, in Italia (presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani") Germania, Olanda, Svizzera ed Austria (59). Inoltre, altre attività collaborative che hanno consentito attività di ricerca e scambi di metodi diagnostici e di patogeni sono in corso nell'ambito di network internazionali ai quali il nostro paese partecipa. Esempi all'interno della comunità civile sono il *Global Health Security Action Group – Laboratory Network (GHSAG-LN)* a cui aderiscono i paesi del G8 più il Messico, e l'*Emerging and Dangerous Pathogens Laboratory Network for Outbreak Response and Readiness* dell'OMS; collaborazioni internazionali tra istituzioni militari sono invece costituiti da alcuni progetti dell'*European Defence Agency*, come quello dell'*European BioDefence Laboratory Network (EBLN)* per la costituzione di ceppoteche e basi di dati genetici e per l'armonizzazione dei protocolli diagnostici per i principali agenti biologici di possibile impiego bioterroristico; da esercitazioni operative, in ambito NATO, per il rilevamento degli stessi agenti (*Sampling and Identification of Biological Agents, SIBA*).

E' evidentemente utile ai fini della sicurezza conoscere quali patogeni vengono conservati ed in quali laboratori, ricordando che la lista dei patogeni di classe A non comprende tutti i patogeni che potrebbero essere utilizzati come arma, come dimostrato dall'uso della *Salmonella typhimurium* in Oregon nel 1984 (52).

A tale proposito, un significativo elemento di trasparenza è relativo alle dichiarazioni annuali su base volontaria, in ambito BWC, da parte di chi lavora con agenti biologici con finalità di biodifesa o comunque consentite concernenti i programmi di ricerca, le pubblicazioni, la produzione di vaccini, i microrganismi utilizzati e le strutture a contenimento nelle quali tali attività hanno luogo. Vengono inoltre dichiarate le insorgenze di malattie infettive inusuali.

Il CNBBSV ritiene, tuttavia, che il modo migliore per affrontare questo problema sia soprattutto quello di far leva sulla cultura della responsabilità degli individui che hanno accesso ad agenti biologici pericolosi, in modo da aumentarne l'attendibilità. Infatti, individui che abbiano una comprensione chiara delle proprie responsabilità sono il presupposto per una ricerca appropriata e sicura.

Il CNBBSV ritiene, altresì, che il Ministero della Salute abbia, nell'ambito della legislazione vigente, il potere di autorizzare, la detenzione e la manipolazione in condizioni di sicurezza dei patogeni umani ed animali anche se nella situazione attuale tale controllo viene esercitato in maniera stringente sui patogeni di gruppo di rischio 4 e su tutti i patogeni animali inclusi quelli

responsabili di zoonosi, mentre è meno controllata l'importazione/esportazione di patogeni umani di gruppo di rischio inferiore al 4.

Il CNBBSV ritiene necessario che i laboratori, il personale, gli agenti biologici di gruppo di rischio 3, con potenziale duplice uso, debbano essere adeguatamente censiti e controllati. Tale controllo deve essere realizzato mediante un apposito accreditamento delle strutture e del personale da parte delle autorità regionali competenti, ovvero di quelle della Sanità militare per le esigenze dell'Amministrazione della Difesa. L'accREDITAMENTO del personale deve avere durata quinquennale rinnovabile. Tale accREDITAMENTO deve essere effettuato sulla base di standard internazionali condivisi.

Funzioni autorizzative sono esercitate dal Ministero della Salute per quanto riguarda la manipolazione genetica dei patogeni vegetali, mentre l'importazione e la detenzione di questi ultimi deve essere autorizzata dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali.

Il CNBBSV rileva che le normative internazionali, europee e nazionali regolamentano solamente l'esportazione degli agenti a duplice uso, mentre non definiscono alcuna procedura ed autorità preposta per quanto riguarda l'importazione di tali agenti. Questo fatto può rendere impossibile a ricercatori ed istituzioni l'accesso ad agenti contro i quali dovrebbero sviluppare mezzi diagnostici e profilattici. Il CNBBSV ritiene l'autorizzazione all'importazione dovrebbe essere rilasciata dal Ministero della salute, per le sue competenze in materia di detenzione e manipolazione degli agenti a duplice uso.

7. Formazione

I programmi di formazione sono fondamentali per sviluppare l'attendibilità e la responsabilità degli attori coinvolti nella ricerca a duplice-uso (3, 53-56)

Questo è un settore nel quale, purtroppo, vi è molto da fare non solo in Italia, ma anche in Europa. Mancini e Revill hanno analizzato 142 corsi dedicati alle scienze della vita in 57 Università (4 per l'Italia) di 29 paesi europei ed hanno potuto constatare che solo 3 di questi corsi prevedevano la compilazione di moduli specifici sulla biosicurezza, ma che tali moduli non erano obbligatori per gli studenti (57). In 37 dei 142 corsi esaminati era presente un riferimento alla biosicurezza, in 29 vi era un riferimento al duplice-uso, ed in 31 un qualche riferimento a codici di condotta. Una ricerca italiana ha evidenziato come anche per le infermiere addestrate alla gestione di casi di bioterrorismo le conoscenze pratiche di base venivano acquisite più dai media che dalla formazione professionale (58).

Il libro verde della Commissione europea raccomanda di rafforzare la preparazione contro gli attacchi biologici mediante esercitazioni regolari, ma soprattutto corsi di formazione sulla prevenzione e sul contenimento del bioterrorismo e/o delle epidemie di malattie naturali, e su come reagire.

Il CNBBSV raccomanda che nei corsi di laurea delle scienze della vita vengano affrontate le tematiche relative alla manipolazione in sicurezza degli agenti biologici con potenziale duplice uso.

8. Codici di condotta istituzionali

Per la supervisione di ricerche potenzialmente a duplice uso sono necessari adeguati strumenti di responsabilità istituzionale. Leggi e regolamenti concernenti la biosicurezza contengono regole e linee guida per gestire l'accesso ai laboratori di ricerca. Tuttavia istituzioni semi-pubbliche, come Università, Istituti di ricerca ed Ospedali debbono assicurarsi che i materiali a potenziale duplice uso siano conservati in aree nelle quali il pubblico non accede. E' importante, inoltre, pur nell'assunto che ricercatori e visitatori agiscano in buona fede,, avere a disposizione procedure di verifica per dipendenti e visitatori.

Le istituzioni infatti hanno una serie di responsabilità nel supervisionare le ricerche a duplice uso, soprattutto per quelle condotte con agenti biologici classificati di tipo A dal Ministero della Salute. In particolare le istituzioni:

a) debbono avere politiche interne atte a commisurare la supervisione con il grado di rischio di un uso criminale della ricerca, assicurandosi che il responsabile della sicurezza sia addestrato a riconoscere i rischi connessi alla biosicurezza;

b) debbono assistere i ricercatori nel valutare il problema del duplice uso, stabilendo un apposito punto di contatto;

c) debbono valutare che le misure di contenimento fisico e biologico siano adeguate al grado di rischio delle attività svolte secondo le indicazioni dell'OMS e del *US Department of Health and Human Services* (59-61);

d) debbono predisporre per l'adeguata formazione del personale coinvolto;

e) debbono revisionare i manoscritti, prima della presentazione ai giornali scientifici, per verificarne il potenziale duplice uso.

Tali compiti possono essere affidati alle strutture previste dal D.Lgs. 9 aprile 2008 n. 81, allargate alle necessarie competenze scientifiche.

I criteri per valutare se una ricerca ha un potenziale duplice uso sono stati elaborati dal *National Science Advisory Board for Security* statunitense (61). In particolare deve essere considerata a potenziale duplice uso una ricerca che:

- aumenti gli effetti dannosi di un agente biologico o di una tossina;
- annulli il sistema immunitario o l'efficacia di un sistema di immunizzazione senza una giustificazione clinica e/o agricola;
- conferisca ad un agente biologico o ad una tossina maggiori resistenze ai comuni mezzi di profilassi o terapeutici, clinici e/o agricoli;
- impedisca che l'agente biologico o la tossina sia individuato con i metodi diagnostici noti;
- aumenti la stabilità, la trasmissibilità, o la capacità di disseminazione di un agente biologico o tossina;
- alteri il numero degli ospiti od il tropismo di un agente biologico o tossina;
- aumenti la suscettibilità di una popolazione ospite;
- generi un nuovo agente patogeno o tossina, o ricostituisca un agente biologico eradicato od estinto.

La supervisione istituzionale deve valutare anche:

- le potenzialità ed i modi in cui, le informazioni, le tecnologie o l'agente biologico possono essere mal utilizzati in modo da costituire un rischio per la salute pubblica, per l'agricoltura, per gli animali e per l'ambiente;
- l'impatto derivante dall'uso improprio;
- le strategie per contenere i rischi qualora informazioni scientifiche vengano mal utilizzate.

Per l'applicazione di queste raccomandazioni, oltre alle leggi indicate, si rinvia ai manuali dell'OMS (57, 58). Le istituzioni che svolgono attività di revisione al fine di finanziare i progetti di ricerca devono assicurarsi che i *referees*, ed i ricercatori proponenti, aderiscano a tutte le disposizioni legali, etiche ed istituzionali che si applicano alla revisione delle ricerche a potenziale duplice uso. Le istituzioni debbono impegnarsi molto per l'adesione dei ricercatori ai codici di condotta, perché la verifica dell'adesione volontaria ai codici, condotta negli USA e nel Regno Unito, ha evidenziato una notevole carenza nella volontà dei ricercatori di seguire le linee guida del Governo Federale (62).

9. Codici di condotta individuali

La partecipazione a qualsiasi livello nella ricerca biologica pone l'obbligo a chiunque vi sia coinvolto di evitare o minimizzare i rischi e i danni che possono derivare da un uso improprio dei risultati della ricerca scientifica (64).

I codici di condotta individuali poggiano essenzialmente sui seguenti pilastri: consapevolezza, biosicurezza, educazione/informazione, responsabilità e supervisione.

a) *Consapevolezza*

Gli scienziati hanno l'obbligo di non causare danno. Essi devono sempre tenere in considerazione le prevedibili conseguenze delle loro attività. Essi devono pertanto:

- tenere presenti le potenziali conseguenze dannose della loro ricerca e riconoscere che la buona fede individuale non può giustificare il possibile uso improprio delle loro ricerche scientifiche;
- valutare se le conoscenze, i prodotti o le tecnologie applicate e/o risultanti dalla ricerca possano essere anche utilizzate deliberatamente per danneggiare la salute pubblica, gli animali, le piante e l'ambiente;
- considerare nella comunicazione dei risultati le opzioni che possono ridurre o eliminare il rischio di diffusione delle informazioni a duplice uso;
- rifiutare di intraprendere ricerche che hanno o potrebbero avere solo conseguenze dannose per il genere umano, per gli animali o per le piante.

b) *Biosicurezza* (biosecurity e biosafety)

- Gli scienziati che lavorano con agenti quali organismi patogeni o tossine pericolose hanno la responsabilità di usare nel modo corretto le apparecchiature e di seguire le misure di biosicurezza previste per il proprio laboratorio, sia quelle codificate per legge che quelle relative alla pratica comune;
- gli scienziati devono osservare le norme di sicurezza in laboratorio, nella clinica, in campo aperto, nei corsi di formazione ed assicurarsi che i subordinati facciano altrettanto;
- gli scienziati devono proteggere l'accesso ai materiali, tecnologie e conoscenze sensibili.

c) *Educazione e informazione*

- Gli scienziati devono essere consapevoli della utilità di divulgare ed insegnare le leggi nazionali ed internazionali, così come i principi finalizzati a prevenire l'uso improprio della ricerca biologica;
- Gli scienziati devono addestrare i collaboratori a riconoscere le ricerche a duplice uso in modo da gestirle in modo appropriato;

d) *Responsabilità*

Gli scienziati che vengono a conoscenza di attività che violano o potrebbero essere in contrasto con la Convenzione biologica o con le comuni leggi nazionali e internazionali devono segnalare ai responsabili istituzionali (persone, autorità e/o agenzie deputate al controllo) l'individuazione della potenziale ricerca a duplice uso e le decisioni prese per gestire il rischio.

e) *Supervisione*

- Gli scienziati aventi responsabilità di supervisione della ricerca o per la valutazione di progetti o pubblicazioni dovrebbero promuovere il rispetto di questi principi nell'ambito del loro controllo, supervisione o valutazione;
- gli scienziati aventi responsabilità di supervisione sono tenuti a valutare adeguatamente i benefici ricavabili dallo studio, in particolar modo allorché questo presenti possibili elementi di duplice uso che non possono essere eliminati e che potrebbero arrecare danno da un uso improprio;
- gli scienziati aventi responsabilità di supervisione devono esercitarla in modo continuo sul personale che opera nel laboratorio fino a quando non ne sia dimostrata la competenza e l'affidabilità.

Nell'approntamento delle sopra riportate linee guida sono stati tenuti in debita considerazione anche i codici di condotta individuale pubblicati dall'*International Union of Biochemistry and Molecular Biology* (66) e dall'*American Society for Microbiology* (67).

10. Raccomandazioni

Il CNBBSV ritiene che il sistema più efficace per gestire il rischio da uso improprio di un agente biologico sia realizzare un insieme di misure basate sull'auto-governo della comunità scientifica. Il CNBBSV ritiene, inoltre, che la comunità scientifica debba assicurarsi che i suoi membri siano consapevoli dei rischi derivanti dall'uso inappropriato degli agenti biologici e delle tecnologie avanzate e che siano adeguatamente informati sulle proprie responsabilità etiche e legali.

Il CNBBSV ritiene che il modo di affrontare il problema dell'accesso ad agenti biologici selezionati sia quello di puntare sulla cultura della responsabilità degli individui che hanno accesso ad agenti biologici pericolosi, in modo da aumentarne l'attendibilità. Infatti, gli individui che hanno una comprensione chiara delle loro responsabilità sono il fondamento di una ricerca a duplice uso condotta in modo appropriato e sicuro.

Il CNBBSV ritiene che debbano rimanere in vigore le politiche attuali di accesso pubblico alle basi di dati genomiche.

Il CNBBSV ritiene, per quanto riguarda la biologia di sintesi che il mero allineamento di sequenze non sia sufficiente per identificare i geni pericolosi, o geni di organismi innocui modificati in modo da diventare letali, ma che sia sempre necessario ricorrere alle capacità di valutazione dell'uomo; ritiene, inoltre necessario lo sviluppo di linee guida condivise dalle Parti della BWC.

Il CNBBSV, ritiene inoltre che: a) un organismo biologico di sintesi debba essere fabbricato in modo da non poter sopravvivere se rilasciato accidentalmente nell'ambiente; b) studi al lungo termine di impatto ambientale debbano essere condotti nel caso di rilascio di un organismo biologico di sintesi; c) venga monitorata la produzione di sostanze, ottenute da un organismo biologico di sintesi, quando tali sostanze non sono identiche a sostanze equivalenti note; d) venga proibita la ricerca sugli organismi biologici di sintesi quando questi ricadano nella Convenzione BWC.

Il CNBBSV ritiene necessario che i laboratori, il personale, gli agenti biologici di gruppo di rischio 3, con potenziale duplice uso, debbano essere adeguatamente censiti e controllati, mediante un apposito accreditamento delle strutture e del personale da parte delle autorità regionali competenti ovvero di quelle della Sanità militare per le esigenze dell'Amministrazione della Difesa. L'accREDITAMENTO del personale deve avere durata quinquennale rinnovabile. Tale accREDITAMENTO deve essere effettuato sulla base di standard internazionali condivisi.

Il CNBBSV ritiene, altresì, che il Ministero della salute possa, nell'ambito della legislazione vigente, autorizzare l'importazione dei patogeni umani ed animali, visto che ha il potere di autorizzare la detenzione e manipolazione degli stessi; il Ministero della salute esercita le stesse funzioni autorizzative per quanto riguarda la manipolazione genetica dei patogeni vegetali, mentre l'importazione e la detenzione di questi ultimi deve essere autorizzata dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali.

Il CNBBSV raccomanda che nei corsi di laurea delle scienze della vita vengano affrontate le tematiche relative alla manipolazione in sicurezza degli agenti biologici con potenziale duplice uso.

Il CNBBSV ritiene sia indispensabile partecipare e sostenere in modo adeguato i network internazionali sopra citati, che consentono uno scambio controllato di agenti, procedure diagnostiche e di biosicurezza per la manipolazione dei suddetti agenti, sia per fini di ricerca e di preparazione per la risposta alle emergenze naturali, sia per le emergenze dovute ad un uso deliberato e criminale dei microrganismi altamente patogeni. Inoltre ritiene che il governo italiano debba sostenere le attività di addestramento già in atto degli operatori in ambito nazionale ed europeo.

Il CNBBSV raccomanda, infine, che i Ministeri che pubblicano bandi per il finanziamento alla ricerca si dotino di criteri appropriati per identificare le ricerche a duplice uso, in modo da esercitare una supervisione adeguata.

11. Bibliografia

1. Legge di conversione 26 maggio 2004, n. 138 del *Decreto Legge 29 marzo 2004, n. 81 recante "interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica"* Gazzetta Ufficiale n. 125 del 29 maggio 2004.
2. www.epicentro.iss.it/focus/bioterrorismo/bioterrorismo.asp
3. Commissione delle Comunità Europee. *Libro verde sulla preparazione contro gli attacchi biologici*. Com(2007)399. Bruxelles 2007.
4. BWC/MSP/2005/MX/INF. 1/Summary. *Existing Code of Conduct which Refer to Biological and Toxin Weapons*. Geneva 2005.
5. Azione comune 2008/307/PESC del Consiglio, del 14 aprile 2008, a sostegno delle attività dell'Organizzazione mondiale della sanità nel settore della biosicurezza e della bioprotezione nei laboratori e nell'ambito della strategia dell'Unione europea contro la proliferazione delle armi di distruzione di massa. G.u.C.E. L106 del 16.4.2008.
6. Azione comune 2008/858/PESC del Consiglio, del 10 novembre 2008, a sostegno della convenzione sulle armi biologiche e tossiniche (BTWC) nell'ambito dell'attuazione della strategia dell'UE contro la proliferazione delle armi di distruzione di massa G.u.C.E L302 del 13.11.2008
7. Regolamento 428/2009 del Consiglio del 5 maggio 2009, che istituisce un regime comunitario di controllo delle esportazioni, del trasferimento, dell'intermediazione e del transito di prodotti a duplice uso.
8. BWC/MSP/2008/5. *Report of the Meeting of State Parties*. Geneva 2008.
9. WHO *Life Science Research: Opportunities and Risks for Public Health*. Geneva, 2005.
10. Edwards DA, Ben-Jebria A, Langer R. Recent advances in pulmonary drug delivery using large porous inhaled particles. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85(2): 379-385.
11. Rao S, Hu S, McHugh L, Lueders K, Henry K, Zhao Q, Fekete RA, Kar S, Adhya S, Hammer DH. Toward a live microbial microbicide for HIV; commensal bacteria secreting an HIV fusion inhibitor peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102(34): 11993-8.
12. Alibek K, Handelman S. *Biohazard. The chilling true story of the largest covert biological weapons in the world, told from the inside by the man who ran it*. Rabdon House; New York 2000: 336 p.
13. Udani RA, Levy SB. MarA-like regulator of multidrug resistance in *Yersinia pestis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(9):2971-5.
14. Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, Ramshaw IA. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J. Virol.* 2001; 75(3):1205-10.
15. Müllbacher A, Lobigs M. Creation of a killer poxvirus could have been predicted. *J. Virol.* 2001; 75(18): 8353-5.
16. Federation of American Scientists. Unexpected experimental results in transgenic research: mousepox case study. "008:
http://www.fas.org/biosecurity/education/dualuse/FAS_Jackson/index.html
17. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002; 297: 1016-18.
18. Smith HO, Hutchinson III CA, Pfannkoch C, Venter JC. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: Phi X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2003; 100: 15440-5.
19. Mueller S, Coleman JR, Wimmer E. Putting synthesis into biology: a viral view of genetic engineering through de novo gene and genome synthesis. *Chemistry & Biology* 2009; 16: 337-47.
20. Aldrich S, Newcomb J, Carlson R. Scenario for the future of synthetic biology. *Industrial Biotechnology* 2008; 4(1): 39-49.

21. The Royal Society of Edinburgh. Inquiry into bioengineering: a response to the house of Commons Science and Technology Committee. Advice paper (09-15)
http://www.ma.hw.ac.uk/RSE/govt_responses/2009/09_15.pdf
22. Hayden EC. Keeping genes out of terrorists' hands. *Nature* 2009; 461: 22.
23. National Science Advisory Board for Security. *Addressing Biosecurity Concerns Related to the Synthesis of Select Agents*. 2006.
http://oba.od.nih.gov/biosecurity/biosecurity_documents.html
24. Atlas R, Campbell P, Cozzarelli NR, Curfman G, Enquist L, Fink R, Flanagan A, Fletcher J, George E, Hammes G, Heyman D, Inglesby T, Kaplan S, Kennedy D, Krug J, Levinson R, Marcus E, Metzger H, Morse SS, O'Brien, A Onderdonk A, Poste G, Renault B, Rich R, Rosengard A, Salzberg S, Scanlan M, Shenk T, Tabor H, Varmus H, Wimmer E, Yamamoto, K. Statement on the Consideration of Biodefence and Biosecurity. *Nature* 2003; 421: 771.
25. Rosengard AM, Liu Y, Nie Z, Jimenez R. Variola virus immune evasion design: expression of a highly efficient inhibitor of human complement. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2002; 99(13) 8808-13.
26. Lachman PJ. Microbial subversion of the immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2002; 99(13) 8461-2.
27. Cozzarelli NR. PNAS policy on publication of sensitive material in the life sciences. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2003; 100(4): 1463.
28. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437; 889-93.
29. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, García-Sastre. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80.
30. National Academy of Sciences. A survey of attitudes and actions on dual use research in the life sciences. A collaborative effort of the National Research Council and of the American Association for the Advancement of Science. 2009; <http://www.nap.edu/catalog/12460.htm>
31. Sharp PA: 1918 flu and responsible science. *Science* 2005; 310: 17.
32. Kennedy D. Better never than late. *Science* 2005; 310: 195.
33. Wein LM, Liu Y. Analyzing a bioterror attack on the food supply: the case of botulinum toxin in milk. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2005; 102(28): 9984-9.
34. Alberts B. Modelling attacks on the food supply. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2005; 102(28): 9737-8.
35. van Aken J, Hunger I: Biosecurity policies at international life science journals. *Biosecurity and Bioterrorism* 2009; 7(1): 61-71.
36. Canadian Medical Association. Censoring science. *CMAJ* 2003; 168(12): 1517-9.
37. Falkow S. "Statement on scientific publication and security" fails to provide necessary guidelines. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2003; 100(10): 1148.
38. Sturloni G. Autocensura preventiva. *J. Sci Communication* 2003; 2(2): 1-11
<http://jcom.sissa.it/archive/02/02/F020201/>
39. Grifantini R, Bartolini E, Muzzi A, Draghi M, Frigimelica E, Berger J, Ratti G, Petracca R, Galli G, Agusdei M, Giuliani MM, Santini L, Brunelli B, Tettelin H, Rappuoli R, Randazzo F, Grandi G. Previously unrecognized vaccine candidates against group B meningococcus identified by DNA microarrays. *Nature Biotech.* 2002; 20(9): 914.21.
40. Committee on Genomics Databases for Bioterrorism Threat Agents. Seeking Security: Pathogens, Open Access, and Genome Databases. <http://www.nap.edu/catalog/11087.html>
41. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Ethics on Synthetic Biology. Opinion No. 25, 17 november 2009.
42. International Association Synthetic Biology. *Code of conduct for best practices in gene synthesis*. 2009 <http://tinyurl.com/asbcode/>

43. International Gene Synthesis Consortium. *Harmonized screening protocol: gene sequence & customer screening to promote biosecurity*. 2009. http://www.genesynthesisconsortium.org/Harminized_Screening_Protocol.html
44. Department of Health and Human Services. *Screening Framework Guidance for Synthetic Double-Stranded DNA Providers*. 2009. <http://edocket.access.gpo.gov/2009/E9-28328.html>
45. Hayden EC. Keeping genes out of terrorists' hands. *Nature* 2009; 461: 22.
46. Fischer M, Maurer SM. Harmonizing biosecurity oversight for gene synthesis. *Nature Biotech.* 2010; 28(1) 20-22.
47. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang R-Y, Algire MA, Gw Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S, R Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi Z-Q, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison CA III, Smith HO, Venter JC. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science* DOI: 10.1126/science.1190719
48. Nisii C, Castilletti C, Di Caro A, Capobianchi MR, Brown D, Lloyd G, Gunther S, Lundkvist A, Pletschette M, Ippolito G for the Euronet-P4 Group. The European network of Biosafety-Level-4 laboratories: enhancing European preparedness for new health threats. *Clin Microbiol Infect.Diseases* 2009;15(8):720-6.
49. Ippolito G, Fusco FM, Di Caro A, Nisii C, Pompa MG, Thinus G, Pletschette M, Capobianchi MR. Facing the threat of highly infectious diseases in Europe: the need for a networking approach. *Clin. Microbiol. Infect.Diseases* 2009;15(8):706-10.
50. Ippolito G, Nisii C, Capobianchi MR. [Networking for infectious-disease emergencies in Europe](#). *Nat. Rev. Microbiol.* 2008;6(7): 564.
51. Butler D. European biosafety labs set to grow. *Nature* 2009; 462: 146-7.
52. Török TJ, Tauxe RV, Wise RP, Livengood JR, Sokolow R, Mauvais S, Birkness KA, Skeels MR, Horan JM, Foster LR. A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. *JAMA*.1997; 278(5): 389-5.
53. National Science Advisory Board for Security. *Strategic Plan for Outreach and Education on Dual Use Research Issues*. 2008. http://oba.od.nih.gov/biosecurity/biosecurity_documents.html
54. Baka A, Fusco FM, Puro V, Vetter N, Skinhoj P, Ott K, Siikamaki H, Brodt HR, Gottschalk R, Follin P, Bannister B, De Carli G, Nisii C, Heptonstall J, Ippolito G. A curriculum for training healthcare workers in the management of highly infectious diseases- European Network of Infectious Diseases. *Euro Surveill.* 2007; 12(6): E5-6.
55. Bannister B, Prygodzicz A, Ippolito G, ETIDE Working Group. Training health care workers to face highly infectious diseases. *Clin Microbiol Infect. Diseases* 2009;15(8):740-2.
56. National Science Advisory Board for Security. *Enhancing Personnel Reliability among Individuals with Access to Select Agents*. 2009 http://oba.od.nih.gov/biosecurity/biosecurity_documents.html
57. Mancini G, Revill J. Fostering the biosecurity norm: biosecurity education for the next generation of life scientists. Landau Network-Centro Volta, Como, Italia e Bradford Disarmament Research Centre, University of Bradford, UK. 2008, pp. 28.
58. De Felice M, Giuliani AR, Alfonsi G, Mosca G, Fabiani L. Survey of nursing knowledge on bioterrorism. *Int. Emerg. Nurs.* 2008; 16(2): 101-8.
59. WHO Laboratory Biosafety Manual. Third Edition (WHO/CDS/CSR/LYO/2004.11).
60. WHO Biorisk Management Laboratory Biosecurity Guidance (WHO/CDS/EPR/2006.6).
61. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention & National Institutes of Health. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories Fifth Edition*. Government Printing Office; Washington 2007.

62. National Science Advisory Board for Security. *Proposed Framework for the Oversight of Dual Use Life Sciences Research: Strategies for Minimizing the Potential Misuse of Research Information*. 2007; http://oba.od.nih.gov/biosecurity/biosecurity_documents.html
63. Race MS, Hammond E. An evaluation of the role and effectiveness of institutional biosafety committees in providing oversight and security at biocontainment laboratories. *Biosecurity and Bioterrorism* 2008; 6(1): 19-35.
64. Dando MR, Rappert B. Strengthening the Biological Weapons Convention: Briefing Paper 16. 2005. http://www.brad.ac.uk/acad/sbtwc/briefing/BP_16_2ndseries.pdf
65. Kuhlau F, Eriksson S, Avers K, Höglund AT. Taking due care: moral obligations in dual use research. *Bioethics Journal* 2008; 22(9): 477-87.
66. International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Code of ethics of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology. <http://www.iubmb.org/index.php?id=155&0=>
67. American Society for Microbiology. Code of Ethics. http://www.asm.org/?option=com_content&view=article&id=14777