

Linee guida sui Prodotti per Terapia Cellulare



Giovanni Migliaccio¹, Ugo Testa², Francesca Cometa³, Stefano Fais³, Pietro Chistolini⁴, Margherita Bignami⁵, Umberto Agrimi⁶, Enrico Proietti¹ ed Eliana Coccia⁷

¹Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

²Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, ISS

³Dipartimento del Farmaco, ISS

⁴Dipartimento di Tecnologie e Salute, ISS

⁵Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ISS

⁶Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, ISS

⁷Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

Riassunto - L'uso di cellule per ottenere un'azione terapeutica, diagnostica o preventiva definisce una nuova categoria di medicinali: i Prodotti per Terapia Cellulare (PTC). I PTC sono preparazioni in cui la principale azione biologica è svolta da cellule, anche se in presenza di matrici o rivestimenti di natura inorganica od organica. Questo documento è proposto come ausilio per l'identificazione dei PTC rispetto ad altre formulazioni, sulla base dei principi di "manipolazione più che minima" e "uso non omologo". L'obiettivo di queste linee guida è di assicurare la massima sicurezza possibile ai pazienti che si sottopongono a procedure sperimentali con i PTC.

Parole chiave: Prodotti per Terapia Cellulare, sperimentazione clinica di fase I, linee guida

Summary (*Cell Therapy Product Guidelines*) - The use of a cell suspension to obtain a therapeutical, diagnostic or preventive effect, defines a new category of medicinal products: the Cell Therapy Products (CTPs). These Products perform their intended biological effect mainly through the cell fraction, even in the presence of matrix or inorganic components. This document is proposed to discriminate the CTPs from other products containing cells, on the basis of "more than minimal manipulation" and "non homologous use" criteria. The purpose of this guidelines is to insure the maximal safety possible to the patients which will be enrolled in clinical trials using CTPs.

Key words: Cell Therapy Products (CTPs), phase I clinical trial, guidelines

migliagi@iss.it

Nel corso dell'ultimo decennio si è assistito a un incremento esponenziale della comprensione dei meccanismi cellulari e biochimici che controllano la proliferazione cellulare in tessuti normali o patologici. La produzione, mediante tecniche di ingegneria genetica, dei fattori regolatori identificati nel corso di questi studi ha permesso la produzione industriale di tessuti normali. L'uso di tessuti normali ottenuti *in vitro* ha portato alla definizione di una nuova categoria di medicinali applicati alla terapia di patologie acquisite o ereditarie: i Prodotti per Terapia Cellulare (PTC). Nella terminologia corrente viene talvolta usato il termine "Ingegneria Tissutale" per indicare la ricostruzione di tessuti od organi *in vitro*.

Si intendono come PTC le preparazioni in cui la principale azione biologica venga svolta da cellule o tessuti, anche se in presenza di matrici o rivestimenti di natura inorganica od organica.

Esempi di questo tipo di prodotti sono: vaccini antitumorali; pelle coltivata *in vitro*; prodotti composti da parti strutturali e cellulari per la ricostruzione di ossa o cartilagini, ecc.

SCOPO DELLE LINEE GUIDA

La sperimentazione clinica di fase I dei prodotti medicinali innovativi, che comprendono i PTC, è soggetta a un parere preventivo da parte della Commissione istituita presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ai sensi del DPR 70/2001 art. 2, comma 3, lettera c, e del DPR 439 del 21 settembre 2001.

Questo documento viene proposto come ausilio per l'identificazione dei PTC e per la preparazione della documentazione richiesta dalla Commissione per la valutazione del rapporto rischio/beneficio.

L'obiettivo della normativa è di assicurare la massima sicurezza possibile ai pazienti che si sottopongo-

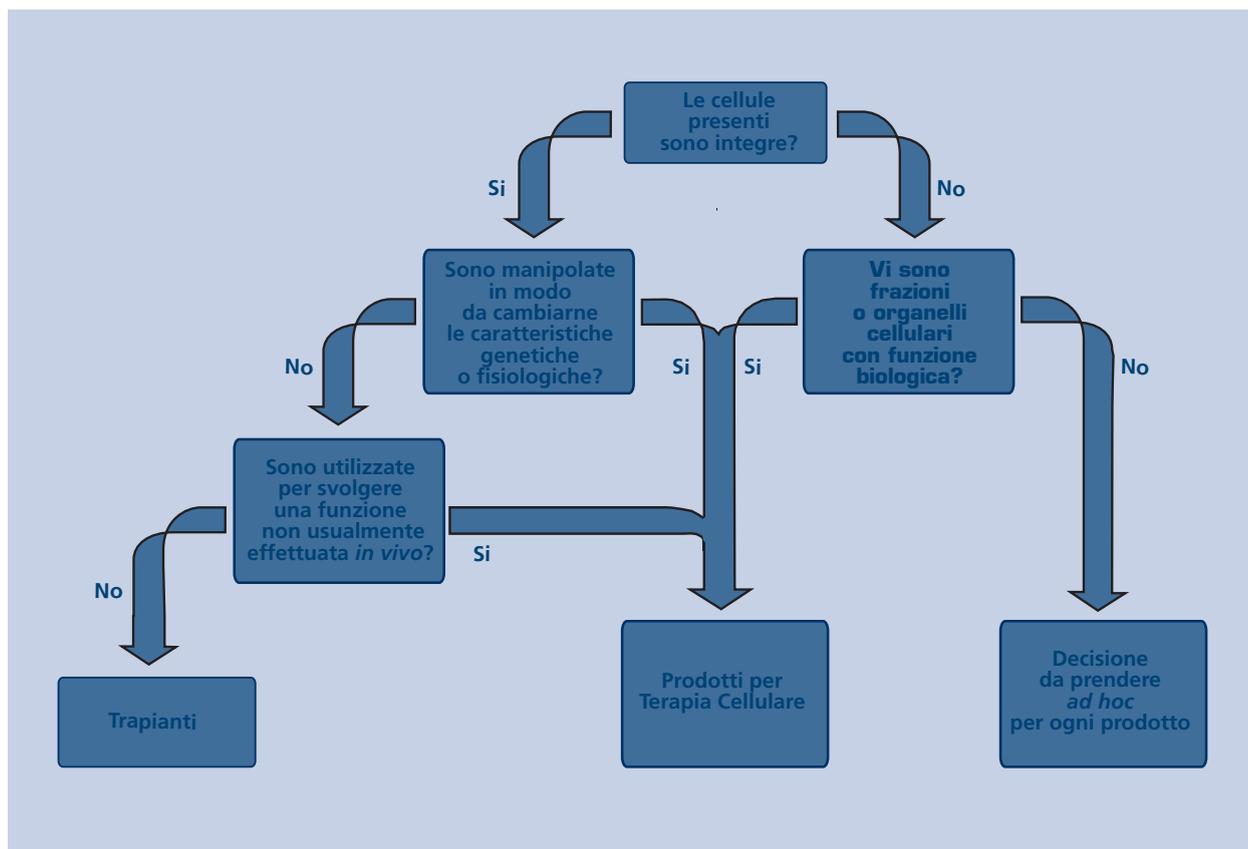


Figura - Algoritmo per l'identificazione di un Prodotto per Terapia Cellulare (PTC)

no a procedure sperimentali con PTC e quindi che le caratteristiche del prodotto somministrato siano tali da garantire un rapporto rischio/beneficio favorevole.

Rischi per i pazienti legati all'uso dei PTC

Oltre a quelli dovuti alla trasmissione di malattie infettive o alla presenza di contaminanti dei prodotti cellulari che possano portare a shock tossici/anafilattici, i PTC presentano rischi di natura diversa dai prodotti farmaceutici classici. Ad esempio:

a) un rischio proliferativo/oncogenetico. Per quanto raramente, si può supporre che il processo di produzione dei PTC possa essere associato a una trasformazione in senso oncogeno delle cellule utilizzate e che questo raro evento sia in seguito amplificato *in vivo* dalla normale proliferazione cellulare. Infatti una delle caratteristiche fondamentali dei PTC è che questi sono in grado di aumentare il loro "dosaggio" *in vivo* (tramite la proliferazione cellulare), fenomeno che non si verifica per prodotti chimici o proteici;

b) un rischio immunitario. La immunogenicità dei prodotti farmaceutici è legata alla complessità della molecola e alla forma di presentazione *in vivo*. In generale, il rischio di una reazione immunitaria del ricevente aumenta progressivamente in rapporto alla dose e complessità degli antigeni presenti nel prodotto. Tessuti e cellule sono chiaramente immunogeni se

di origine eterologa e possono, quindi, dare origine a una reazione di rigetto che ne bloccherebbe l'uso ripetuto. Inoltre, le procedure di produzione possono conferire immunogenicità anche a cellule autologhe per la presenza di sostanze immunogene sulla superficie cellulare o nel terreno di sospensione/coltura/conservazione. Infine, una reazione immunitaria da parte delle cellule del PTC di origine eterologa contro le cellule del ricevente può essere sia desiderata in trattamenti antitumorali che indesiderata quando attacca tessuti normali.

Test di sicurezza e qualità applicabili ai PTC

Per quello che riguarda i prodotti medicinali per terapie avanzate, è possibile che i test di sicurezza e qualità preclinici convenzionali possano non essere appropriati. Ad esempio, gli studi di tossicità acuta e cronica negli animali possono non essere possibili, in quanto il prodotto cellulare autologo umano sarebbe xenologo per l'animale e quello derivato dalle cellule autologhe animali potrebbe essere regolato in modo diverso nelle varie specie. Infatti le caratteristiche fisiologiche dei tessuti sono spesso diverse nelle varie specie rendendo difficile l'estrapolazione di risultati ottenuti in modelli animali con tessuti autologhi o da donatori allogeneici o xenogeneici (modelli come i topi SCID/NOD).

Le proprietà strutturali e biologiche del prodotto in questione, includendo l'alto grado di specie-specificità e la specificità di azione, le barriere immunologiche e le differenze nelle risposte pleiotropiche, rendono molto difficile indicare quali controlli di sicurezza in modelli animali siano indicativi del livello di rischio per i pazienti.

Quindi, a parte la indubbia rilevanza dei primati non umani come principale modello per saggiare la tossicità e la specificità degli eventi tossici, può essere necessario identificare e sviluppare nuovi modelli animali specifici per un determinato PTC.

L'uso di questi prodotti in volontari sani per un classico studio di sicurezza di fase I non sembra avere alcuna giustificazione scientifica o etica; infatti questo tema è risolto sul piano normativo dall'art. 2, comma 2, del DPR n. 439, che definisce gli studi di fase I sul volontario malato.

Questo determina problemi non ancora risolti per il controllo della sicurezza e della qualità del PTC proposto per la sperimentazione di fase I nell'uomo. Allo scopo di garantire la massima sicurezza possibile per il paziente debbono essere fatti tutti i necessari controlli per assicurare:

- 1) che la scelta e origine dei materiali usati nella produzione delle cellule originarie sia appropriata;
- 2) che il mantenimento dell'integrità funzionale del prodotto sia assicurata;
- 3) che gli standard di qualità e sicurezza del laboratorio e del processo di produzione dichiarati siano rispettati;
- 4) che gli studi di efficacia e tossicità siano stati effettuati sui modelli animali della malattia disponibili dopo aver definito obiettivi rilevanti per la patologia di riferimento. Nel caso non siano disponibili modelli *in vivo* si potrà ricorrere a modelli *in vitro* purché in presenza di un solido *background* scientifico che giustifichi il loro impiego ai fini della definizione dell'efficacia e sicurezza del farmaco.

Queste linee guida sono rese disponibili allo scopo di assicurare che i vigenti principi generali di qualità e sicurezza per i prodotti medicinali siano applicati ai PTC destinati alla sperimentazione in modo coerente con la pratica medica e la legislazione nazionale.

DEFINIZIONE DI PTC

Si intende per PTC ogni preparazione che venga somministrata a un essere umano con finalità analoghe ai medicinali, come definiti nel DL 178 (1992) e

successive modifiche, e che contenga cellule vive o parti complesse di esse, sia che queste siano somministrate da sole o insieme a matrici/involucri di origine sintetica o biologica.

Questa definizione include anche popolazioni cellulari e prodotti che sono parte di correnti pratiche cliniche come trasfusioni di sangue o trapianti di organi. Allo scopo di chiarirne i limiti, si riassumono i criteri correntemente applicati per l'identificazione di un PTC per distinguerli da quelle pratiche mediche consolidate in cui popolazioni cellulari vengono isolate, separate e somministrate a soggetti umani sia in modo autologo (stesso donatore-ricevente) o allogenico (diverso donatore-ricevente):

a) sono esclusi dai PTC le trasfusioni di sangue e i derivati del plasma che sono regolati da apposita legislazione;

b) sono esclusi i trapianti di organi vascolarizzati o di tessuto *in toto*, e quindi quelle procedure che prevedono l'espanto di tutto, o parte, di un organo o tessuto da donatori o cadaveri e il loro trapianto in breve tempo in un soggetto ricevente, dopo una minima

manipolazione *ex-vivo*^a. Con "manipolazione minima" si intende una procedura che non alteri le caratteristiche genetiche, fisiologiche o biologiche del tessuto/organo trattato;

c) sono inclusi nei PTC quei prodotti contenenti cellule o parti di esse ottenuti dopo una manipolazione non minima. Con "manipolazione non minima" si intendono quelle procedure che alterano le caratteristiche genetiche, fisiologiche o biologiche del tessuto/organo trattato.

Esempi di manipolazioni non minime sono l'attivazione cellulare mediante antigeni/fattori di crescita, l'induzione di proliferazione cellulare mediante fattori di crescita, l'inserzione di DNA/RNA per l'espressione permanente o temporanea di nuove proteine allo scopo di indurre nuove funzioni o caratteristiche funzionali, e l'induzione di maturazione/differenziazione mediante fattori sintetici (cellule dendritiche, cellule staminali).

Sono quindi incluse nella definizione di PTC le immunoterapie effettuate con linfociti attivati, le vaccinazioni con cellule dendritiche trattate *in vitro*, tutte le terapie geniche in cui l'effetto terapeutico sia ottenuto attraverso popolazioni cellulari trasfettate

a) Le cellule del midollo osseo e del sangue periferico mobilizzato, *in toto* o sotto forma di staminali emopoietiche purificate, di derivazione sia autologa che allogenica, sono escluse dai PTC se la somministrazione del preparato cellulare avviene allo scopo di ricostituire il sistema emopoietico dopo ablazione mediante chemio o radioterapia.

“
I PTC
sono somministrati
all'essere umano
con finalità analoghe
ai medicinali
”

ex-vivo e quindi somministrate al paziente, tessuti o popolazioni cellulari amplificati *ex-vivo* come pelle, condrociti, miociti, linfociti regolatori/soppressori o altre cellule emopoietiche;

d) sono incluse nei PTC quelle preparazioni composte da cellule o parti di esse somministrate in combinazione con matrici sintetiche o biologiche, nel caso che l'elemento cellulare svolga la funzione biologica desiderata. Esempi di questo tipo di prodotti sono:

- la ricostruzione di cartilagini o di ossa mediante l'impianto di matrici biologiche o sintetiche in combinazione con condrociti od osteoblasti con lo scopo di accelerare la ricostruzione di un tessuto danneggiato;
- i trapianti allogenici di isole pancreatiche, incapsulate in modo da proteggerle dal riconoscimento e rigetto da parte del sistema immunitario ricevente, allo scopo di controllare i livelli di insulina ematici.

e) l'uso di un tessuto o parte di un organo in modo "non omologo" alla sua normale funzione biologica lo rende ai fini normativi un PTC. Per "uso non omologo" si intende la somministrazione di popolazioni cellulari anche se minimamente manipolate in siti dove normalmente non sono presenti, o per svolgere una funzione che normalmente non hanno.

L'"uso non omologo" di cellule per quanto minimamente manipolate deve essere considerato come PTC a causa dell'aumentato rischio per il paziente. L'aumento di rischio è dovuto alla mancanza di informazioni su possibili controindicazioni, limitazioni o reazioni avverse sia a breve che a lungo termine dovute alla presenza di tessuto con caratteristiche funzionali diverse da quello originale. In effetti, la stessa base razionale per

l'uso di tessuto di origine diversa per svolgere azioni biologiche sottintende una capacità di modificazione del tessuto ricevente e quindi una capacità di modificazione in modo non strutturale. Questa capacità comporta un aumento del rischio e quindi la necessità di controlli mirati per la sicurezza dei pazienti.

Esempi di terapie con "uso non omologo", sono l'impianto di cellule staminali mesenchimali o emopoietiche midollari per riattivare funzioni alterate su base degenerativa o traumatica. In generale, l'uso di tessuti, sia pure autologhi, per la riparazione di traumi avvenuti in siti o tessuti diversi da quelli di origine.

Definizione di cellule vive

Sia nella definizione di PTC che in quella di trapianti o di dispositivi medici si fa riferimento a cellule vive. Tuttavia, nell'ambito dei PTC è necessario definire cosa è inteso come "cellula o parte di essa".

La capacità proliferativa *in vitro* non può essere usata come criterio per definire la vitalità di una cellula, in quanto esistono PTC che fanno uso di cellule differenziate che non sono in grado di proliferare ulteriormente.

Inoltre, alcune popolazioni cellulari eterologhe potrebbero essere trattate (irradiazione, reagenti o farmaci) in modo da evitarne la proliferazione *in vivo* pur mantenendo la capacità di produrre un effetto biologico.

Anche la presenza di un nucleo non può essere usata come criterio in quanto cellule con attività biologica, come piastrine o globuli rossi, sono anucleate.

Pertanto, come definizione operativa si propone di definire come "cellule vive", cellule o parti di esse la cui membrana sia intatta e non permetta l'ingresso di coloranti come lo Ioduro di Propidio o il Trypan Blue al momento della somministrazione. Si escludono quei prodotti ottenuti mediante formazione *in vitro* di una membrana lipoproteica, come i liposomi, in quanto non derivati da cellule ma costruiti mediante tecniche artificiali *in vitro*.

Frammenti cellulari (exosomi)

Frammenti di membrana possono essere eliminati o secreti dalle cellule con funzione sia di stimolo che regolatrice. Gli exosomi o esosomi sono stati inizialmente descritti come microvescicole rilasciate da un ampio spettro di cellule ematopoietiche, inclusi i reticolociti, linfociti B EBV-trasformati, CTL, mastociti, cellule dendritiche e piastrine e possono essere identificati e definiti in base a criteri morfologici, biochimici (composizione proteica e lipidica) e processi di purificazione.

Gli exosomi esprimono varie proteine che caratterizzano le cellule di provenienza. In particolare, è stato rilevato che gli exosomi che derivano dalle cellule B linfocitarie e dendritiche (DC) esprimono sulla loro superficie complessi peptide-MHC classe I/II funzionali e la somministrazione di exosomi purificati da DC trattate *in vitro* con antigeni tumorali hanno indotto regressione tumorale in modelli animali. Per questa ragione sono in corso sperimentazioni cliniche basate sull'immunizzazione di pazienti con tumori metastatici con exosomi derivati da DC autologhe. Secondo l'attuale definizione di PTC, i protocolli clinici che ne fanno uso sono soggetti all'autorizzazione preventiva della Commissione.

Estratti o lisati cellulari

In alcuni protocolli clinici si prospetta l'uso di un lisato cellulare non frazionato in congiunzione di

“
Le "cellule vive"
sono cellule
o parti di esse
in cui la membrana
è intatta
”

materiale con funzione strutturale (ricostruzione ossea con matrice inorganica supplementata con lisato di piastrine) o isolatamente come stimolo antigenico (inoculazione di lisato tumorale in corrispondenza dei linfonodi afferenti alla zona tumorale) o l'uso di una matrice extracellulare ottenuta da pezzi di tessuti trattati in modo da eliminare le cellule.

Questi prodotti ricadono nella definizione corrente di PTC e i protocolli clinici che ne fanno uso sono soggetti alla valutazione di rischio/beneficio da parte della Commissione a meno che non siano stati regolati precedentemente.

Prodotti per terapia genica

I prodotti per terapia genica sono descritti in apposite linee guida dell'ISS contenute in questo stesso numero del *Notiziario*. Cellule il cui patrimonio genetico sia stato modificato *ex-vivo* in modo stabile o temporaneo sono sia prodotti per terapia genica che PTC. In questo caso, per la parte di sicurezza e qualità concernente il sistema di produzione del vettore si deve far riferimento alle linee guida sulla terapia genica.

La parte riguardante la produzione di cellule o tessuti è regolata dalle correnti linee guida sui PTC (1) e dalla vigente legislazione.

Prodotti per uso estetico

Preparazioni contenenti cellule o frammenti di tessuto, il cui scopo è puramente estetico senza funzioni terapeutiche o di diagnostica, sono soggette alle stesse regole di sicurezza e qualità dei prodotti farmaceutici. Nel caso la parte cellulare ricada nella definizione di PTC, la sperimentazione clinica di fase I di questi prodotti è soggetta alla preventiva autorizzazione della Commissione presso l'ISS.

DIFFERENZE E SEPARAZIONE DEI PTC DA ALTRI PRODOTTI AD USO TERAPEUTICO, DIAGNOSTICO O PREVENTIVO

Dispositivi medici (biomateriali, matrici sintetiche, scaffold, contenitori, dispenser utilizzati in terapia cellulare)

I PTC possono essere combinati con dispositivi medici e/o componenti meccaniche e sintetiche, biomateriali e materiali non vitali di origine biologica.

In sintesi, si definisce un dispositivo medico qualsiasi dispositivo che non contenga componenti di origine umana o componenti vitali di origine animale e la cui azione principale non è di tipo farmacologico, immunologico o metabolico, come definito nell'art. 1 del DL 46/1997 "Attuazione della Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici".



Per quanto riguarda l'utilizzo di dispositivi medici nella terapia cellulare, possono verificarsi tre circostanze:

I. il dispositivo è presente sul mercato e viene impiegato nelle condizioni d'uso indicate. In questo caso è soggetto a marcatura CE secondo il DL 46/1997 sopra citato, o se del caso, secondo il DL 507/1992 concernente i dispositivi medici impiantabili attivi;

II. il dispositivo ha l'autorizzazione all'immissione in commercio o alla sperimentazione con indicazioni diverse da quelle previste o si tratta di un dispositivo fabbricato su misura. Il dispositivo ricade nelle condizioni previste dall'art. 5 del DL 46/1997 o degli art. 6-7 del DL 507/1992;

III. il dispositivo non è presente sul mercato e le componenti cellulari sono integralmente parte del prodotto, che è destinato a essere utilizzato esclusivamente in tale associazione e non può essere altrimenti utilizzato. Tale prodotto per la componente di dispositivo medico viene valutato secondo i riferimenti normativi riportati al punto II.

Vaccini

L'uso di vaccini contenenti cellule vive rappresenta una categoria regolata estensivamente. Si propone che la distinzione fra un PTC e un vaccino sia rappresentata dalla presenza di cellule umane o parti di esse nel PTC.

Trapianti

L'uso di tessuto omologo, cioè l'uso sullo stesso tipo di tessuto per funzioni di riparazione o sostituzione dopo traumi, ricade nella categoria dei trapianti ed è soggetta alle regole appropriate per tali procedure. Esempi di trapianti omologhi sono quelli di pelle in pazienti ustionati o di osso per la ricostruzione di articolazioni o dopo traumi.

La terapia cellulare rappresenta una situazione, almeno nei casi di un "uso non omologo", difficilmente differenziabile dal trapianto di cellule o parti di tessuto ottenute con minime manipolazioni. Inoltre, a livello della Commissione Europea coesistono, sulla differenziazione tra terapia cellulare e trapianto di cellule, orientamenti diversi che potrebbero portare a indicazioni operative non armoniche.

In ogni caso è possibile affermare che la Direttiva Europea "Norme di qualità e sicurezza su donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule umani" riguarda le fasi di prelievo, raccolta, controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione di cellule e non il controllo e la valutazione delle procedure terapeutiche.

Pertanto all'interno di una stessa procedura sperimentale si possono verificare fasi il cui controllo sarà disciplinato dalla Direttiva sulle cellule e tessuti e altre il cui controllo sarà disciplinato dalla normativa che riguarda più specificatamente la terapia cellulare.

Le fasi riconducibili alla Direttiva Europea su cellule e tessuti saranno identificate dalla Commissione che utilizzerà la struttura del Centro Nazionale Trapianti, indicata dal Ministero della Salute, per le parti di sua competenza.

Xenotrapianti

L'uso di organi, cellule intatte o manipolate di origine non umana per sostituire o ripristinare una funzione biologica è definito come xenotrapianto. A causa della difficoltà di valutazione dei rischi connessi all'insorgenza di nuove patologie legata alla commistione di eventuali patogeni animali e tessuti umani, la sperimentazione clinica dei tessuti e organi di origine xenologa è sospesa per direttiva della Commissione Europea e del Ministero della Salute.

Quando la sospensione precauzionale sarà terminata, i PTC contenenti cellule di origine xenologa saranno ammissibili alla sperimentazione clinica e, in recepimento della Direttiva Europea 2003/63/CE del 25 giugno 2003 di modifica del codice comunitario sui prodotti farmaceutici, saranno applicate le stesse regole utilizzate per i prodotti contenenti cellule umane.

APPLICAZIONE DELLE BUONE PRATICHE MANUFATTURIERE

Il Ministero della Salute, in accordo con la vigente legislazione e la corrente pratica internazionale, ha deliberato che i prodotti medicinali per sperimentazione clinica devono essere soggetti agli stessi standard qualitativi richiesti per la messa in commercio (DLvo n. 211 del 24 giugno 2003, art. 13, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003).

Una comunicazione del Ministero della Salute, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 46 del 23 febbraio 2002, richiede che il produttore di materiale destinato alla sperimentazione comunichi al Ministero della Salute tale intenzione prima di iniziare la produzione. Il Ministero della Salute certifica dopo ispezione che la produzione avviene nel rispetto delle vigenti regole (*Good Manufacturing Practices*).

Tali regole sono riassunte nel DLvo n. 178, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 1991 e successive modifiche.

PROTOCOLLI TERAPEUTICI CONTENENTI PRODOTTI LA CUI CLASSIFICAZIONE NORMATIVA NON È DEFINITA

Vi sono inoltre una serie di situazioni al confine fra i prodotti definiti in precedenza, i dispositivi medici, le trasfusioni, i trapianti o combinazioni di questi soggetti che possono dare origine a nuove identità la cui locazione nell'ambito delle regole per la sicurezza del paziente deve essere ancora definita.

Allo scopo di sollecitare commenti e discussioni si riportano di seguito alcune delle situazioni non ancora definite.

Apparati extracorporei contenenti cellule

Si ritiene che l'uso di tessuti cellulari all'esterno del corpo umano come parte di un macchinario sia esente dalla regolazione a cui sono soggetti i PTC. Infatti, la definizione restringe i PTC a prodotti che sono somministrati al soggetto e in questo caso la presenza di filtri limita lo scambio ai soli elementi proteici solubili. Un esempio di questo tipo d'apparato è il "fegato bioartificiale", mentre "reni bioartificiali", basati su cellule d'origine xenologa o allogenica, sono in fase di sviluppo preclinico.

I requisiti di sicurezza da applicare a questo tipo di prodotti e, in generale, agli apparati che contengono cellule o che le separano in modo extracorporeo non è stato ancora definito in sede nazionale o comunitaria, ma non possono essere inferiori ai criteri di qualità applicati ai PTC. Inoltre, l'uso di questi protocolli sperimentali è in ogni caso soggetto alle regole di sicurezza e qualità applicate per i trapianti d'organo.

Relazione dei PTC rispetto alle pratiche della fecondazione *in vitro*

Tali procedure sono escluse in quanto le regole dei PTC e la loro applicazione riguardano in modo esclusivo i tessuti somatici.

Riferimenti bibliografici

1. Linee guida per l'ingegneria dei tessuti e la terapia cellulare. *Not Ist Super Sanità* 1999;12(5):1-8.