ESPOSIZIONI PRECOCI E SALUTE FUTURA: IL RUOLO DELLA *LIFE COURSE EPIDEMIOLOGY* E LE COORTI DI NUOVI NATI

Logo Piccolipiù

Logo Registro Nazionale Gemelli

Sonia Brescianini, Lorenza Nisticò, Emanuela Medda,
il Gruppo di lavoro Piccolipiù* e il Gruppo di lavoro Registro Nazionale Gemelli**
Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, ISS

RIASSUNTO - La ricerca sull'origine delle malattie, nota come "Developmental Origins of Health and Disease" (DOHaD), si concentra sul legame tra esposizioni precoci e rischio di malattia nel resto della vita. Questo approccio ha rivelato che l'ambiente e l'alimentazione durante lo sviluppo fetale e infantile possono influenzare la salute futura, anche attraverso modifiche epigenetiche. Le coorti di nuovi nati, quali Piccolipiù e MUBICOS, studiando gruppi di individui fin dalla nascita, consentono di approfondire il legame tra esperienze precoci e salute futura e contribuiscono a una popolazione più sana attraverso interventi di prevenzione mirati.
Parole chiave: coorti di nascita; esposizione materna; salute del bambino

SUMMARY (*Early life exposure and future health: the role of life course epidemiology and birth cohorts*) - Research into the origins of disease, known as "Developmental Origins of Health and Disease" (DOHaD), focuses on the link between early exposures and future health. This approach revealed that the environment and nutrition could influence fetal and infant development and affect future health, also through epigenetic modifications. Birth cohorts, such as Piccolipiù and MUBICOS, study individuals from birth allowing us to deepen the link between early experiences and future health, contributing to a healthier population through targeted prevention interventions.
Key words: birth cohort; maternal exposure; child health
sonia.brescianini@iss.it

La comprensione dell'origine delle malattie è un aspetto cruciale per la medicina moderna. Negli ultimi anni, sempre più ricerche si sono concentrate sullo studio delle origini delle malattie identificando quelle cruciali nelle fasi iniziali dello sviluppo di organi e apparati. Questa prospettiva, conosciuta come Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), ha gettato nuova luce sui complessi legami tra le esperienze precoci nella vita di un individuo e il rischio di sviluppare malattie in età adulta. Le basi di questa teoria risalgono agli anni '90 del secolo scorso quando sono state osservate correlazioni significative tra condizioni prenatali e perinatali e suscettibilità in età adulta a malattie come diabete, obesità e cardiopatie (1). Si è, quindi, iniziato a riconoscere che l'ambiente a cui un individuo è esposto nel corso dello sviluppo fetale e infantile e la sua alimentazione, possono avere un impatto duraturo sulla salute futura. Ad esempio, alcuni studi hanno rilevato che la malnutrizione materna durante la gravidanza può influenzare il metabolismo e la predisposizione all'obesità del nascituro (2).

Un aspetto affascinante dell'approccio DOHaD è la comprensione dei meccanismi biologici alla base di queste connessioni. Si è scoperto che le esperienze precoci possono influenzare l'espressione genica, modificando il modo in cui i geni sono attivati o disattivati. ▶

(*) L'elenco dei componenti del Gruppo di lavoro Piccolipiù è riportato a p. 7.
(**) L'elenco dei componenti del Gruppo di lavoro Registro Nazionale Gemelli è riportato a p. 7.

L'approccio DOHaD ha evidenziato il ruolo cruciale svolto dai cambiamenti epigenetici nel dialogo tra ambiente e DNA. L'epigenetica si riferisce alle modifiche chimiche che possono avvenire sulla struttura del DNA senza cambiare la sequenza genetica. Queste modificazioni, influenzate da fattori ambientali, possono attivare o spegnere specifici geni modificando il rischio di sviluppare malattie. Ci sono studi, ad esempio, che hanno dimostrato come l'esposizione a sostanze chimiche durante lo sviluppo prenatale e nella prima infanzia possa alterare l'epigenoma e aumentare il rischio di malattie come il cancro (3).

Coorti di nuovi nati: illuminare il percorso della *life course epidemiology*

Nell'ambito della ricerca epidemiologica, le coorti di nuovi nati hanno assunto un ruolo fondamentale nel gettare luce sui legami intricati tra l'esposizione precoce e la salute lungo l'intero corso della vita. Questo approccio, noto come *life course epidemiology*, ci offre una prospettiva unica per comprendere come le esperienze iniziali possano plasmare il benessere futuro.

Le coorti di nuovi nati coinvolgono longitudinalmente un gruppo di individui nati in un certo periodo e/o luogo. Questi studi raccolgono informazioni sul neonato, notizie sulla gravidanza e la salute materna e monitorano, nel tempo, l'ambiente in cui crescono i bambini, l'accesso alle cure mediche e altri fattori ritenuti importanti. I dati vengono poi analizzati nel corso degli anni, rivelando le connessioni tra le condizioni iniziali e gli esiti di salute nel lungo periodo.

Il reparto di Ricerca clinico-epidemiologica in salute mentale e comportamentale del Centro per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è coinvolto in due studi di coorte di nuovi nati, Piccolipiù e Multiple Births Cohort Study (MUBICOS). In Tabella sono riportate le principali caratteristiche.

Tabella - Principali caratteristiche delle coorti di nuovi nati Piccolipiù e Multiple Births Cohort Study (MUBICOS)

Piccolipiù						
n. neonati	**Anni di arruolamento**	**Tipi di parto**	**Esposizioni oggetto di studio**	**Rivalutazione dei bambini**	**Esiti**	**Materiale biologico raccolto**
3.038	2011-2015	Singoli	Inquinamento, dieta, stili di vita, farmaci in gravidanza	6, 12, 24, 48 mesi	Crescita, disturbi respiratori, asma, allergie, obesità, disturbi del sonno, dello sviluppo e del comportamento	Sangue materno, sangue da cordone, cordone
MUBICOS						
n. neonati	**Anni di arruolamento**	**Tipi di parto**	**Esposizioni oggetto di studio**	**Rivalutazione dei bambini**	**Esiti**	**Materiale biologico raccolto**
720	2010-2014	Multipli	Inquinamento, dieta, stili di vita, farmaci in gravidanza	6, 12, 18, 36 mesi	Crescita, disturbi respiratori, asma, allergie, obesità, disturbi del sonno, dello sviluppo e del comportamento	Saliva

Il Progetto Piccolipiù

Il Progetto multicentrico Piccolipiù è finanziato e promosso dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della Salute con lo scopo principale di valutare i determinanti precoci delle patologie e delle condizioni fisiologiche più comuni nei bambini. Il Progetto Piccolipiù si basa su una coorte di nuovi nati reclutati nel periodo ottobre 2011-marzo 2015 in diversi punti nascita dislocati sul territorio nazionale, circa 3.000 bambini seguiti dalla nascita in cinque città italiane (Trieste, Torino, Firenze, Viareggio e Roma) che sono monitorati nel tempo rispetto alle esposizioni ambientali e socioeconomiche, allo stile di vita, alla crescita e allo stato di salute. Il materiale biologico della mamma e del bambino (raccolto, rispettivamente, al parto e appena dopo la nascita), è conservato nella banca biologica dell'ISS. Grazie alla coorte Piccolipiù si stanno acquisendo nuove conoscenze sulle cause delle malattie, declinando i nuovi saperi in concrete iniziative di prevenzione, di tutela della salute e del benessere dei bambini e dei futuri adulti.

Lo studio si è posto i seguenti obiettivi:

- identificare i fattori di rischio e i fattori protettivi che, a partire dalla gravidanza e successivamente alla nascita, possono essere associati allo sviluppo del bambino (neurologico e comportamentale) e ad alcuni dei più comuni problemi di salute (ad esempio, disturbi respiratori, asma, allergie, obesità, disturbi del sonno);
- promuovere l'adozione di stili di vita salutari tramite interventi di provata efficacia per la salute del bambino attraverso l'uso di canali informativi tradizionali (opuscoli, newsletter) e più innovativi (social media, messaggistica SMS).

Principali risultati

La coorte Piccolipiù ha prodotto risultati in diversi ambiti di salute. Un'analisi ha riguardato le possibili correlazioni tra la salute mentale materna in gravidanza e le infezioni osservate nei primi anni di vita dei bambini. I problemi di salute mentale materna, che si estendono dalla gravidanza al primo anno dopo il parto, sembrano essere associati allo sviluppo sia di respiro sibilante che di infezioni. I presunti meccanismi che collegano il distress psicologico materno durante la gravidanza e il respiro sibilante e l'asma infantile (indipendentemente da un effetto sulle infezioni) includono una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene materno e infantile e una disregolazione immunitaria nella prole (4). L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è responsabile della regolazione di vari processi fisiologici, tra cui la risposta allo stress, il metabolismo e il sistema immunitario. Una "disregolazione" in questo contesto indica che questi assi non funzionano in modo corretto o equilibrato. Ad esempio, uno stress prolungato o eccessivo può portare a un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguenze sulle risposte ormonali e sul corpo, in generale. Sempre riguardo le infezioni nei primi due anni di vita, in particolare le infezioni delle basse vie respiratorie, si è visto che i bambini che presentano al contempo sibili e infezioni alle basse vie respiratorie, hanno una ridotta funzionalità polmonare in età scolare (5).

Un altro recente contributo, è lo studio dei determinanti delle cadute da piano rialzato dei bambini di 1 e 2 anni. I risultati dello studio suggeriscono che un rischio più elevato di cadute da piano rialzato (ad esempio, dal letto o dal fasciatoio) è associato a fattori socio-demografici della famiglia, alle caratteristiche materne, quali il consumo di alcool e il disagio psicologico, e al comportamento del sonno del bambino. Questi risultati evidenziano chiaramente come il ruolo dei genitori sia fondamentale per la prevenzione di tali incidenti (6).

Un altro studio ha dimostrato che il livello di inquinamento atmosferico da PM10 durante la gestazione è associato a specifiche differenze epigenetiche nel sangue del neonato (7). ▶

Il Progetto MUBICOS

La coorte MUBICOS è nata all'interno del Registro Nazionale Gemelli (8) nel 2010. Tale Registro arruola, da più di 20 anni, gemelli identici (monozigoti) e fraterni (dizigoti) e, tramite il confronto fra queste due tipologie di gemelli, stima il peso della componente ambientale e genetica nello sviluppo di malattie o tratti complessi. L'utilizzo di coppie di gemelli/e, offre, inoltre, la possibilità di studiare le stesse associazioni delle coorti di nati singoli, ma con un'opportunità in più, quella di stimare l'interazione tra geni e ambiente nella relazione fra esposizione e malattia o tratto non patologico.

Le coppie di gemelli/e di questa coorte sono state arruolate alla nascita in otto ospedali italiani (Bologna, Pisa, Torino, Trieste, Foggia, Roma e Palermo) a partire dal 2010. La coorte consiste di 360 famiglie (genitori e loro figli(e) gemelli/e) per le quali le informazioni su gravidanza e primi anni di vita sono state raccolte tramite un questionario. Un campione di saliva per madre, padre e coppia di gemelli/e è stato raccolto subito dopo la nascita ed è conservato nella banca biologica dell'ISS.

Le fasi principali della ricerca sono state:

- costituzione della popolazione gemellare, rilevata dalle registrazioni di tutti i parti di questo tipo in ognuno dei centri nascita;
- arruolamento delle coppie di gemelli/e: i primi questionari sono stati compilati dai genitori prima e durante la gravidanza e riguardano il loro stato di salute e gli stili di vita; il personale medico ha curato il questionario sul parto e sui primi giorni di vita delle coppie di gemelli/e. Contestualmente, sono stati raccolti campioni di saliva per l'estrazione del DNA di genitori e di gemelli/e;
- follow-up: ulteriori dati, tramite questionari, sono stati rilevati a 6, 12, 18 e 36 mesi di età dei gemelli e riguardano dati sulla salute, l'accrescimento e lo sviluppo psicomotorio.

Le principali esposizioni considerate sono state: dieta, farmaci e vaccinazioni, esposizioni professionali, attività fisica dei genitori durante la gravidanza, infezioni ed esposizioni ambientali.

I principali risultati riguardano la crescita, le tappe dello sviluppo, le allergie e il comportamento del sonno.

Principali risultati

Fra gli studi effettuati, utilizzando i dati della coorte MUBICOS, viene riportato uno studio multicentrico sugli effetti della procreazione medicalmente assistita (PMA) sulla crescita e l'indice di massa corporea dei bambini. Lo studio non ha evidenziato differenze fra i bambini nati da PMA e quelli concepiti spontaneamente, notizia che rassicura i genitori che hanno fatto ricorso a tali tecniche (9).

Un altro studio ha valutato le associazioni tra la residenza in specifiche aree (zone agricole, in prossimità degli spazi verdi urbani, o il tipo di copertura forestale decidue, conifere e miste) e le malattie respiratorie allergiche infantili. I risultati forniscono non solo un'ulteriore prova che l'esposizione agli spazi verdi è associata a un aumento delle malattie respiratorie di origine allergica nei bambini, ma suggeriscono, in particolare, che le foreste di conifere potrebbero essere associate a respiro sibilante, asma e rinite allergica (10).

Attualmente è in corso uno studio sulla qualità della vita dei bambini e degli adolescenti durante gli anni di epidemia da COVID-19 e uno studio sul contributo dei geni e dell'ambiente nello spiegare l'associazione fra crescita nel primo anno di vita e sibili a tre anni di vita.

Conclusioni

In sintesi, le coorti di nuovi nati e l'approccio *life course* offrono uno sguardo approfondito sul complesso rapporto tra le esperienze/esposizioni nelle fasi iniziali della vita e la salute futura. Questi studi consentono sia di identificare i fattori che modellano il benessere dell'individuo lungo il percorso della vita,

che di suggerire a tutta la popolazione l'adozione di misure preventive più mirate ed efficaci. Appare, quindi, chiaro che investire nella ricerca basata su coorti di nuovi nati rappresenta un passo significativo verso una popolazione più sana e resiliente. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311(6998):171-4 (doi: 10.1136/bmj.311.6998.171).
2. Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, *et al.* Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)- a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open* 2021;11(3):e042078 (doi: 10.1136/bmjopen-2020-042078).
3. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol* 2011;31(3):363-73 (doi: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055).
4. Rusconi F, Gagliardi L, Gori E, *et al.* Perinatal maternal mental health is associated with both infections and wheezing in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(7):732-8 (doi: 10.1111/pai.13103).
5. Rusconi F, Lombardi E, Spada E, *et al.* Lung function at school age in infants with lower respiratory tract infections with and without wheezing: A birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2022;57(4):857-61 (doi: 10.1002/ppul.25835).
6. Culasso M, Porta D, Brescianini S, *et al.* Unintentional injuries and potential determinants of falls in young children: Results from the Piccolipiù Italian birth cohort. *PLoS One* 2022;17(10):e0275521 (doi: 10.1371/journal.pone.0275521).
7. Isaevska E, Fiano V, Asta F, *et al.* Prenatal exposure to PM10 and changes in DNA methylation and telomere length in cord blood. *Environ Res* 2022;209:112717n (doi: 10.1016/j.envres.2022.112717).
8. Medda E, Toccaceli V, Fagnani C, *et al.* The Italian Twin Registry: An Update at 18 Years From Its Inception. *Twin Res Hum Genet* 2019;22(6):572-8 (doi: 10.1017/thg.2019.75).
9. Elhakeem A, Taylor AE, Inskip HM, *et al.* Assisted Reproductive Technology and Future Health (ART-Health) Cohort Collaboration. Association of Assisted Reproductive Technology With Offspring Growth and Adiposity From Infancy to Early Adulthood. *JAMA Netw Open* 2022;5(7):e2222106 (doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.22106).
10. Parmes E, Pesce G, Sabel CE, *et al.* Influence of residential land cover on childhood allergic and respiratory symptoms and diseases: Evidence from 9 European cohorts. *Environ Res* 2020;183:108953 (doi: 10.1016/j.envres.2019.108953).

TAKE HOME MESSAGES

- Le esposizioni durante la gravidanza e la prima infanzia influenzano la salute futura.
- Le coorti di nuovi nati forniscono un utile strumento per indagare le associazioni fra esposizioni precoci e salute futura.
- Investire in ricerca su coorti di nuovi nati può fornire strumenti utili per sviluppare misure preventive efficaci.

(*) Componenti del Gruppo di lavoro Piccolipiù

Luigi Gagliardi, Vieri Lastrucci, Daniela Porta, Lorenzo Richiardi, Luca Ronfani, Franca Rusconi.

(**) Componenti del Gruppo di lavoro Registro Nazionale Gemelli

Sabrina Alviti, Valentina Cardillo, Isabella Cascavilla, Debora del Re, Cristina D'Ippolito, Corrado Fagnani, Maurizio Ferri, Serena Puglia, Miriam Salemi, Virgilia Toccaceli.