

IL REGISTRO NAZIONALE GEMELLI: UNA RISORSA PER LA RICERCA IN SANITÀ PUBBLICA



Logo del Registro Nazionale Gemelli

Emanuela Medda, Sabrina Alviti, Sonia Brescianini, Isabella Cascavilla, Debora Del Re, Cristina D'Ippolito, Corrado Fagnani, Maurizio Ferri, Antonella Gigantesco, Lorenza Nisticò, Miriam Salemi, Virgilia Toccaceli e Aldina Venerosi Pesciolini
Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, ISS

RIASSUNTO - Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, è una infrastruttura di ricerca che conduce studi sui gemelli mirati alla comprensione del ruolo dei fattori genetici e ambientali nell'espressione di fenotipi, siano essi patologici o legati alla fisiologia dell'individuo. L'RNG conta a oggi circa 30.000 gemelli iscritti e distribuiti su tutto il territorio nazionale; il 57% sono donne e l'età media degli iscritti è di 40 anni (0-93). Nel corso di 22 anni di attività, l'RNG ha condotto studi su vari fenotipi e svolto funzione di popolazione sentinella nel corso della pandemia da COVID-19 per diversi outcomes. L'RNG è aperto a nuove collaborazioni.

Parole chiave: gemelli; geni; ambiente

SUMMARY (*The Italian Twin Registry: a valuable resource for public health research*) - The Italian Twin Register (ITR), established at the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy), is a research infrastructure that conducts studies on twins aimed to understand the role of genetic and environmental factors in the expression of disease-related or physiological phenotypes. Currently, the ITR has about 30,000 twins enrolled, distributed throughout the national territory, 57% are women, the average age of the participants is 40 years (0-93). Over the course of 22 years of activity, the ITR has conducted studies on several phenotypes and has served as a sentinel population during the Covid-19 pandemic for several outcomes. The ITR is open to new collaborations.

Key words: twins; genes; environment

emanuela.medda@iss.it

Gli studi sui gemelli rappresentano un efficace modello di indagine per la ricerca epidemiologica e biomedica, capace di stimare il contributo fornito dai geni e dalle esposizioni ambientali per l'espressione di molti tratti fisiologici e patologici; tra questi ultimi, molte malattie complesse e multifattoriali come il diabete, le malattie cardiovascolari e quelle neurodegenerative hanno ricevuto dagli studi gemellari un prezioso contributo in termini sia eziologici sia di indirizzamento della prevenzione. Presupposto per la validità del metodo è la "rappresentatività" dei gemelli rispetto alla popolazione generale, e, a tale riguardo, sono vari gli studi che hanno dimostrato che i gemelli non differiscono dalla popolazione generale a cui appartengono per molti tratti di salute psico-sociali e comportamentali (1, 2).

Il Registro Nazionale Gemelli italiano (RNG) è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel 2001, grazie a un progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute. Il reclutamento nel Registro avviene attraverso un approccio di popolazione, coinvolgendo i Comuni italiani come fornitori dei dati di contatto dei gemelli. I soggetti individuati vengono invitati ad aderire al Registro fornendogli chiare informazioni su trattamento dati, finalità delle ricerche, procedure, coinvolgimento e feed-back. Per la partecipazione alle singole ricerche, i gemelli arruolati, oppure i genitori se si tratta di gemelli minorenni, vengono contattati e invitati a partecipare allo studio. La partecipazione può consistere nella compilazione di alcuni questionari e/o in una visita presso un centro clinico e, in alcuni casi, può richiedere un prelievo di sangue o di saliva (Figura 1).

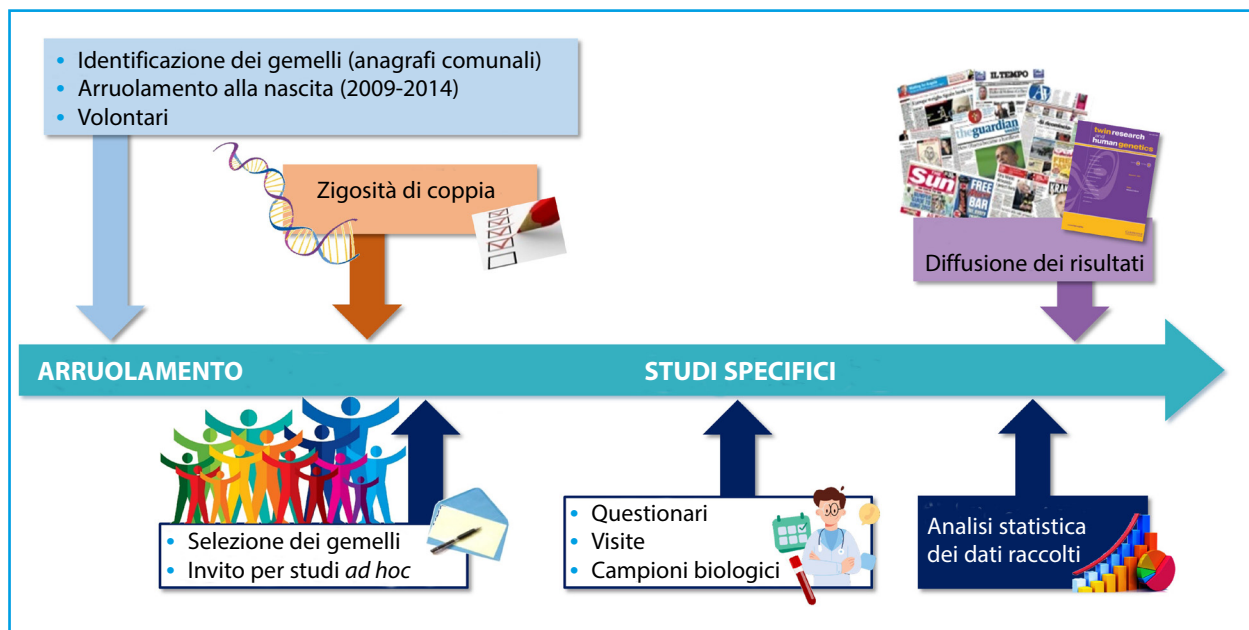


Figura 1 - Come funziona il Registro Nazionale Gemelli: dall'arruolamento dei gemelli alla pubblicazione dei risultati

Nel 2009, con l'obiettivo di studiare gli effetti delle esposizioni sugli esiti di salute nell'infanzia e nell'età adulta e il contributo di geni e ambiente nel dare forma a queste associazioni (quali, ad esempio, infezioni e assunzione di farmaci in gravidanza, inquinamento e stili di vita), è stata implementata una nuova strategia di reclutamento alla nascita che ha dato origine a una coorte di gemelli - Multiple Birth Cohort Study (MUBICOS).

È importante ricordare che i gemelli che aderiscono al Registro costituiscono una popolazione sentinella che gioca un ruolo importantissimo nella sorveglianza e nella prevenzione delle malattie. Infatti, grazie alla possibilità di contattare rapidamente i soggetti iscritti, è possibile monitorare l'andamento di malattie, identificare tendenze emergenti e, come avvenuto durante la pandemia da COVID-19, rispondere tempestivamente a potenziali minacce alla salute pubblica.

Potenzialità degli studi gemellari e tecniche di analisi

Gli studi sui gemelli si basano sul confronto dei gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ). I gemelli MZ, comunemente noti come gemelli identici, si formano quando un unico ovulo fertilizzato si divide in due embrioni distinti con lo stesso patrimonio genetico. I gemelli DZ, invece, noti anche come gemelli fraterni, si sviluppano quando due ovuli distinti sono fecondati da due spermatozoi differenti e quindi condividono circa il 50% del loro patrimonio genetico e possono anche essere di sesso diverso.

Il metodo gemellare è estremamente flessibile e consente le più diverse applicazioni nella ricerca epidemiologica, sia eziologica sia di sanità pubblica. Fornendo la stima sia delle influenze genetiche ("ereditabilità") sia ambientali sull'espressione di caratteri complessi, gli studi sui gemelli indirizzano la ricerca per l'identificazione delle varianti geniche e dei fattori di esposizione ambientale coinvolti nell'espressione di tali caratteri. Tramite la valutazione della correlazione genetica e ambientale tra varie patologie, il disegno gemellare può chiarire i meccanismi alla base della comorbidità osservata tra queste patologie nella popolazione generale. Tra le coppie MZ "discordanti" per una certa patologia (un solo gemello affetto), il confronto dei gemelli malati con i rispettivi co-gemelli ►



sani (appaiati per età, sesso, background genetico, esposizioni familiari precoci, vita intra-uterina) risulta più efficace nel controllo del confondimento e più utile per le inferenze di causalità.

Per tutte queste applicazioni, la metodologia statistica si può avvalere delle classiche tecniche multivariate per l'analisi di dati correlati, nonché dei modelli di equazioni strutturali a variabili latenti; questi ultimi, però, con assunzioni e parametrizzazioni mutate dalla genetica quantitativa (3).

Gli studi del Registro Nazionale Gemelli

A giugno 2023, risultavano iscritti all' RNG 29.983 gemelli. Le loro caratteristiche sono descritte in Figura 2. Il numero di gemelli iscritti è in continuo aumento perché il Registro arruola costantemente sia su base volontaria sia in occasione di nuovi studi. L' RNG, in 22 anni di attività, ha investigato numerosi fenotipi utilizzando diversi disegni di studio e varie metodologie per la raccolta dei dati (4).

Risultati di alcuni studi del Registro Nazionale Gemelli

- Uno studio condotto su 348 gemelli adulti, ha evidenziato il ruolo rilevante dei fattori genetici nell'insorgenza di placche carotidee, mentre i fattori ambientali, legati alle specifiche abitudini di vita degli individui (tra cui fumo, attività fisica, dieta), sembrano giocare un ruolo predominante nella rigidità dei vasi e nello spessore medio-intimale della carotide, noti fattori di rischio per l'insorgenza di patologie cardiovascolari (5). Le ricerche continuano anche in collaborazione con Il Centro Cardiologico Monzino di Milano per la stima della ereditabilità della stenosi della valvola aortica e lo studio dell'associazione tra salute cardiovascolare e stress prolungato nel tempo.
- Negli ultimi anni, l' RNG si è focalizzato sulle caratteristiche psicologiche e sulla loro relazione con parametri biologici rilevanti per la salute. Un'enfasi particolare è stata posta sugli indicatori di benessere mentale, quali l'ottimismo, l'autostima e la soddisfazione per la vita. In uno studio su un campione di gemelli giovani adulti è emersa una base genetica comune per questi tre indicatori (6). In un recente progetto, finanziato dall'ISS, è stato reclutato un campione di 200 coppie di gemelli maggiorenni per investigare le relazioni tra salute mentale e longevità cellulare.
- In collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, sono stati studiati i fattori genetici e ambientali alla base delle connessioni cerebrali funzionali su un campione di gemelli (classe d'età 10-30 anni), valutati tramite tecniche di Imaging a Risonanza Magnetica (7).
- A maggio 2023, l' RNG ha avviato un nuovo studio, finanziato con i fondi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza - Salute, che mira a esplorare le influenze genetiche e ambientali sul declino cognitivo e sulla demenza, nonché la relazione tra grado di demenza e invecchiamento biologico. Gli arruolamenti inizieranno a breve.
- Nel 2018, l' RNG ha condotto uno studio su circa 1.700 gemelli per indagare le basi genetiche e ambientali dell'empatia, componente fondamentale della pro-socialità. I risultati mettono in evidenza possibili differenze di genere nell'architettura gene-ambiente delle componenti cognitive ed emozionali (8).
- In collaborazione con la Fondazione ISAL (Istituto di Formazione e Ricerca in Scienze Algologiche) è stata implementata una linea di ricerca sui determinanti genetici e ambientali del dolore cronico e delle sue relazioni con fattori di natura bio-psico-sociale. Uno studio preliminare su 762 coppie di gemelli adulti suggerisce simili componenti genetiche per l'insorgenza e l'intensità del dolore cronico (9).
- A maggio 2020, quando iniziavano a emergere le importanti ricadute della pandemia da COVID-19 sulla popolazione, l' RNG ha avviato uno studio per raccogliere, nelle diverse fasi della emergenza sanitaria, informazioni sulla salute fisica e mentale dei gemelli iscritti al Registro. Lo studio ha evidenziato, in un campione di 2.700 gemelli adulti, un consistente distress psicologico al termine del periodo di lockdown e una condizione di malessere psicologico ancora maggiore nel mese di dicembre 2020. Sebbene a dicembre 2021 si sia osservata una riduzione nei livelli di ansia, depressione e stress, i valori sono rimasti superiori a quelli pre-pandemia (10). I risultati suggeriscono la maggiore vulnerabilità di alcuni gruppi di popolazione (giovani, donne, soggetti con basso livello di istruzione, residenti nel Sud Italia). Il campione dei gemelli minorenni (735 famiglie di gemelli) ha, invece, evidenziato come i figli di genitori depressi e/o ansiosi vedono peggiorare la loro qualità della vita su tutte le dimensioni indagate: benessere fisico, benessere psicologico, autonomia e rapporto con i genitori, rapporto con i pari, supporto sociale, ambiente scolastico.

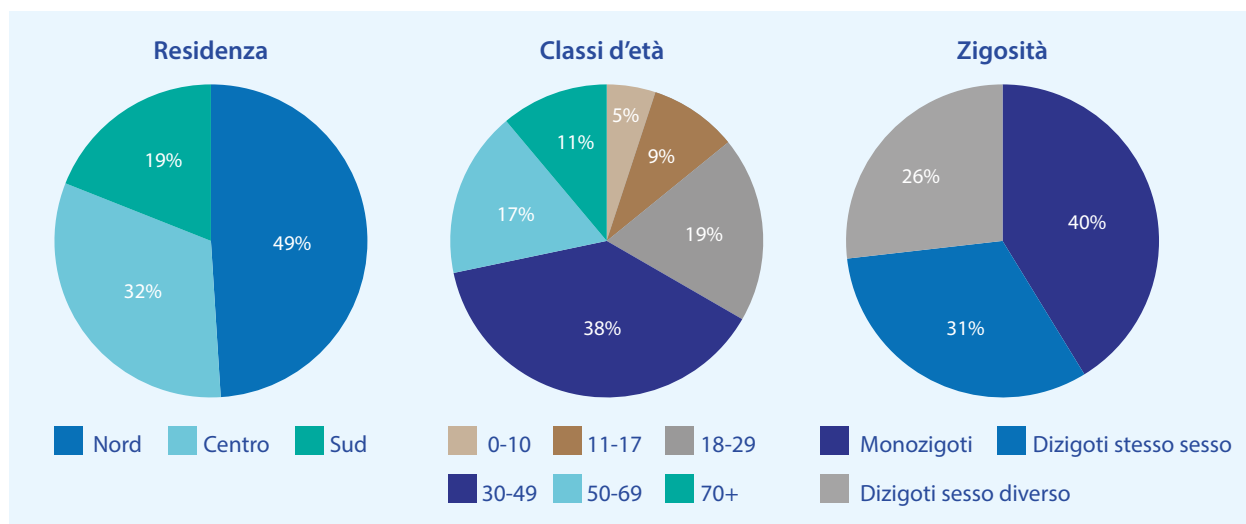


Figura 2 - Caratteristiche dei gemelli iscritti al Registro Nazionale Gemelli

La banca biologica del Registro Nazionale Gemelli

L'RNA è dotato di una banca biologica in cui vengono conservati i campioni raccolti negli anni nel corso dei diversi studi. A oggi, sono stoccati i campioni di 2.550 gemelli e 900 genitori di gemelli. Il 66% del materiale conservato è costituito

da DNA estratto dalla saliva, il 32% da sangue e derivati, e, per la restante parte, da sangue raccolto su carta bibula (2%). Per circa 700 gemelli è disponibile la genotipizzazione su larga scala (700.000 Single Nucleotide Polymorphism, SNPs), utile alla conduzione di studi di associazione su fenotipi specifici.



Privacy e consensi Informati

L'RNA risponde al Regolamento Europeo 2016/679 e alla normativa italiana (DLvo n. 196/2003 e ss.mm.) per il trattamento dei dati personali e dei campioni biologici che raccoglie e analizza con esclusive finalità di ricerca. La condivisione dei dati con altri partner accreditati, a fini di ricerca, avviene con il consenso dei gemelli, acquisito il parere favorevole del Comitato Etico e del DPO (Data Protection Officer) dell'ISS.

Collaborazione con altri registri e network

L'RNA ha stabilito, nel corso degli anni, una fitta rete di collaborazioni internazionali con gli omologhi Registri esistenti in altri Paesi europei - Progetto GenomEUtwin (11) - e nel mondo - CODATwins (12). Studi collaborativi sono stati anche condotti con il Registro ungherese, soprattutto su marcatori di rischio arteriosclerotico, e con il Registro spagnolo della Murcia, sui correlati psico-sociali del dolore cronico. L'RNA ►



ha recentemente contribuito a una meta-analisi, coordinata dal Registro olandese e in fase di completamento, riguardante le componenti genetiche e ambientali del benessere psicologico. ■

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. Klemmensen R, Hobolt SB, Dinesen PT, et al. The Danish political twin study: Political traits in Danish twins and the general population. *Twin Res Hum Genet* 2012;15:74-8.
2. Pulkkinen L, Vaalamo I, Hietala R, et al. Peer reports of adaptive behavior in twins and singletons: is twinship a risk or an advantage? *Twin Res Hum Genet* 2003;6(2):106-18.
3. Neale MC, Cardon LR. *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers: Dordrecht; 1992.
4. Medda E, Toccaceli V, Fagnani C, et al. The Italian Twin Registry: An Update at 18 Years From Its Inception. *The Netherlands* 2019;22(6):572-8.
5. Medda E, Fagnani C, Schillaci G, et al. Heritability of arterial stiffness and carotid intima-media thickness: an Italian twin study; *Nut Metab Cardiovas Dis* 2014;24(5):511-7.

6. Caprara GV, Fagnani C, Alessandri G, et al. Human optimal functioning: the genetics of positive orientation towards self, life, and the future. *Behav Genet* 2009;39(3):277-84.
7. Tassi E, Maggioni E, Mauri M, et al. Environmental effects on brain functional networks in a juvenile twin population. *Sci Rep* 2023;13(1):3921.
8. Toccaceli V, Fagnani C, Eisenberg N, et al. Adult Empathy: Possible Gender Differences in Gene-Environment Architecture for Cognitive and Emotional Components in a Large Italian Twin Sample. *Twin Res Hum Genet* 2018;(3):214-26.
9. Fagnani C, Toccaceli V, Tenti M, et al. An Italian Twin Study of Non-Cancer Chronic Pain as a Wide Phenotype and Its Intensity. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(11):1522.
10. Medda E, Toccaceli V, Gigantesco A, et al. The COVID-19 pandemic in Italy: Depressive symptoms immediately before and after the first lockdown. *J Affect Disord* 2022;298(Pt A):202-8.
11. Schousboe K, Willemsen G, Kyvik KO, et al. Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin Res Hum Genet* 2003;(5):409-21.
12. Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. The CODATwins Project: The Cohort Description of Collaborative Project of Development of Anthropometrical Measures in Twins to Study Macro-Environmental Variation in Genetic and Environmental Effects on Anthropometric Traits. *Twin Res Hum Genet* 2015;(4):348-60.

Per iscriversi all'RNG contattare il registro.nazionale.gemelli@iss.it o collegarsi alla pagina <https://www.iss.it/gemelli-aderire>

Il Registro, attraverso i social media (Facebook - [FB Registro Nazionale Gemelli](#), Instagram - [Registro_Nazionale_Gemelli](#)) e il sito web (<https://www.iss.it/gemelli>) è impegnato costantemente nella promozione delle attività di ricerca e nella diffusione dei risultati raggiunti.

TAKE HOME MESSAGES

- Il Registro Nazionale Gemelli è una infrastruttura di ricerca per lo studio di malattie e tratti fisiologici complessi.
- Il metodo gemellare consente di studiare il contributo dei geni e dell'ambiente all'espressione di un fenotipo.
- Tutti i gemelli (identici e non identici, di qualsiasi età e area di residenza, coppie dello stesso sesso o di sesso diverso) possono iscriversi all'RNG e contribuire alla ricerca in sanità pubblica.