

## RUBRICHE

## DALLA PARTE DEI BAMBINI

a cura di Franca Rusconi

## I quindici anni del Progetto NINFEA

## The fifteen years of the NINFEA Project

**Lorenzo Richiardi (a nome del Progetto NINFEA)**Dipartimento di scienze mediche, epidemiologia dei tumori,  
AOU Città della salute e della scienza di Torino – CPO Piemonte, Torino

**Sono 7.500** le donne in gravidanza che dal 2005 hanno contribuito, insieme ai propri figli, allo studio italiano "Nascita e INFanzia: gli Effetti dell'Ambiente", conosciuto come Progetto NINFEA ([www.progettoninfea.it](http://www.progettoninfea.it)). La figura 1 riassume alcune caratteristiche del Progetto.

Cominciammo a ragionare sulla possibilità di dare vita a una coorte italiana di nuovi nati che coinvolgesse diverse migliaia di partecipanti nel 2003, allo European Congress of Epidemiology, tenutosi a Toledo, nell'ambito del quale era stato organizzato un workshop intitolato "Birth cohorts in Europe". Nel workshop si parlava degli studi europei esistenti o programmati in Norvegia, Danimarca Spagna e altri Paesi, tra i quali l'Italia, e della necessità di creare un coordinamento a livello europeo. Questi studi volevano capire come il contesto di vita durante il periodo prenatale e i primi anni dopo la nascita potesse influenzare la salute del bambino e dell'adulto. Essi erano basati sulla cosiddetta ipotesi di Barker, che postulava che le malattie dell'adulto potessero avere un'origine fetale, poi sviluppata nel concetto più ampio di *Developmental Origins of Health and Diseases* (DOHaD).

In quel periodo lavoravo in Svezia a una tesi di dottorato sul ruolo delle esposizioni perinatali nell'eziologia del tumore del testicolo nell'adulto. Nei Paesi scandinavi, grazie alla presenza di registri di ottimo livello e lunga durata, è possibile condurre agevolmente studi di *record linkage* sull'effetto a decine di anni di distanza di esposizioni che hanno agito durante la gravidanza e nei primi anni

di vita. Gli studi basati su registri hanno grandi potenziali, ma anche limitazioni importanti, tra cui la disponibilità di informazioni su un numero limitato di esposizioni, confondenti ed esiti, e la mancanza di campioni biologici.

Nel discutere del possibile protocollo per una coorte italiana di nuovi nati cercammo di considerare metodiche innovative che ne semplificassero la realizzazione, permettessero l'arruolamento durante la gravidanza e favorissero una maggiore diffusione su base geografica. Decidemmo di sperimentare il reclutamento via Internet e, dunque, NINFEA è, forse, la prima coorte *web-based* di popolazione al mondo. Anche per questo motivo, nei quindici anni successivi diversi studi condotti all'interno della coorte hanno avuto un focus metodologico, al fine di descrivere l'approccio utilizzato e ragionare sulla sua validità. Il reclutamento tramite Internet prevedeva di individuare *hub* territoriali (per esempio, ospedali, consultori) o virtuali (siti web, blog, canali social) nei quali comunicare l'esistenza dello studio NINFEA alle donne in gravidanza. Inizialmente, ci concentrammo sulla città di Torino e sul Piemonte, ma, grazie a una proficua collaborazione con ricercatori toscani, in particolare con l'Unità di epidemiologia dell'Azienda ospedaliero-universitaria Meyer di Firenze, la pubblicizzazione attiva dello studio è stata estesa a diverse realtà di quella regione. La maggior parte delle partecipanti provengono, quindi, da Piemonte e Toscana, anche se il 15% della coorte risiede in altre regioni italiane.

Il protocollo NINFEA prevede la compi-

lazione on-line di un questionario durante la gravidanza, uno a 6 mesi dal parto e uno a 18, proseguendo con i questionari di follow-up: al compimento dei 4, 7, 10 e 13 anni dei figli. I questionari sono tutti consultabili sul sito del progetto. Nel 2009, si è aggiunta la possibilità, per le donne e i bambini della coorte, di donare un campione di saliva, da cui viene estratto il DNA per condurre studi di epigenetica.

Attraverso i questionari raccogliamo informazioni relative alle mamme e ai bambini in moltissimi ambiti, tra i quali lo stato di salute, l'assunzione di farmaci, le esposizioni ambientali, gli stili di vita, lo sviluppo fisico e cognitivo, lo status socioeconomico e molti altri.

Gli articoli scientifici prodotti in quindici anni di attività sono elencati sul sito del progetto (<https://www.progettoninfea.it/publications>). In studi condotti solo sui dati NINFEA o in studi collaborativi, abbiamo valutato fattori di rischio per esiti riproduttivi avversi, problemi respiratori dei bambini (wheezing, asma, infezioni delle basse vie respiratorie), problemi cardiometabolici (crescita nei primi anni di vita, obesità del bambino) e problemi legati allo sviluppo neurocognitivo (sindrome da deficit di attenzione e iperattività). Abbiamo studiato gli effetti di molte esposizioni: farmaci in gravidanza (antibiotici, paracetamolo), stili di vita materni (fumo, alcol, alimentazione), complicanze della gravidanza (obesità, diabete, ipertensione), esposizioni ambientali (pesticidi, rumore, inquinamento atmosferico), fattori socioeconomici (livello di istruzione, occupazione materna, reddito familiare), salute mentale materna (depressione, ansia, disturbi alimentari). Gli studi pubblicati sulla salute respiratoria, descritti nei materiali aggiuntivi on-line, rendono bene conto della varietà delle ipotesi di ricerca a cui si può rispondere con studi di coorte come il progetto NINFEA.

## RUBRICHE DALLA PARTE DEI BAMBINI

Per il progetto NINFEA è essenziale lo scambio di dati, risultati e idee con altre coorti nell'ambito di consorzi e progetti internazionali con i quali collabora, tra i quali CHICOS (*Developing a Child Cohort Research Strategy*, progetto del VII Programma Quadro, ormai concluso), LifeCycle (*Early-life stressors and LifeCycle health*, progetto Horizon2020), ATHLETE (*Advancing Tools for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation*, progetto Horizon2020), PACE (*Pregnancy and Childhood Epigenetics*, consorzio internazionale) e I4C (*International Childhood Cancer Consortium*, consorzio internazionale).

Per condividere la mole di dati raccolti abbiamo aperto sul sito web del progetto una sezione di *open data*, dove sono presentati dati di prevalenza in forma aggregata per variabili selezionate della coorte. Questi dati, di interesse per le partecipanti, per i ricercatori e i decisori, non sono rappresentativi della popolazione nazionale, ma, riferendosi alla popolazione NINFEA, consentono di conoscere più da vicino le migliaia di partecipanti allo studio riguardo a caratteristiche sulle quali non si possono ottenere informazioni da registri di popolazione e sistemi di sorveglianza.

La condivisione dei risultati e delle informazioni e un certo senso di comunità favorito dall'uso di Internet sono temi che ci stanno particolarmente a cuore e ci spingono a essere attenti alla comunicazione con i partecipanti: pubblichiamo *NINFEAnews*, una newsletter on-line, siamo presenti sui principali canali social e abbiamo organizzato e partecipato, nel corso del tempo, ad alcuni eventi di divulgazione scientifica. L'intento è di informare i partecipanti della coorte, la comunità scientifica, i decisori e i cittadini ogni volta che otteniamo nuovi risultati. Cerchiamo anche di coinvolgere la comunità NINFEA nella realizzazione di nuovi contenuti sia per quanto riguarda il sito web sia per la

creazione dei questionari. I teenager NINFEA sono già parzialmente coinvolti, poiché il questionario dei 13 anni, lanciato all'inizio del 2019, rivolge loro alcune domande su esposizioni ed esiti. Per presentare il progetto NINFEA ai ragazzi è on-line l'area web dedicata NINFEAteen (<https://teen.progettoninfea.it/>). Il prossimo passo sarà il questionario dei 16 anni, una tappa fondamentale del progetto, che implicherà da una parte il coinvolgimento completo dei ragazzi, dall'altra il mantenimento del contatto attivo con le mamme.

La partecipazione delle donne nell'arco di quindici anni è un segnale molto incoraggiante, come si evince dai tassi di rispondenza superiori al 70% al questionario dei 13 anni, facendo ben sperare nell'esito dei follow-up futuri. L'ultimo questionario in ordine di tempo, seppur di natura del tutto estemporanea, è stato pubblicato on-line durante il confinamento conseguente all'emergenza sanitaria da Covid-19. In appena due settimane, hanno risposto 3.192 donne, consentendo di indagare la prevalenza di sintomi influenzali nel nucleo familiare oltre che la percezione della conoscenza generale sull'epidemia in corso e le fonti informative.

È stato un lungo cammino e dobbiamo



**Figura 1.** La coorte NINFEA in breve.  
**Figura 1.** The NINFEA cohort in a nutshell.

il raggiungimento del traguardo dei primi tre lustri del progetto NINFEA sia alla partecipazione di migliaia di donne sia al contributo di molti colleghi e collaboratori. La sfida sarà di continuare il follow-up per altri quindici anni almeno, alimentando una fonte di dati rilevante per il monitoraggio della salute nella popolazione e per la ricerca italiana e internazionale.

**Ringraziamenti:** ringrazio Paola Ivaldi, Milena Maule, Franco Merletti, Costanza Pizzi, Maja Popovic e Franca Rusconi per i contributi ricevuti al testo.