



INDACO

Indagine Coorte dei nati
SIN Valle del Sacco

**Coorte di nati nel Sin Valle del Sacco per la valutazione prospettica dello stato
di salute dei bambini in relazione ai fattori di rischio ambientali
(Indaco - Coorte dei Nati)**

Protocollo dello studio

5 marzo 2024 - Versione 1

INDICE

Premessa.....	3
Razionale del progetto.....	3
Obiettivi del progetto.....	6
Protocollo operativo.....	6
Area di studio.....	6
Dimensione campionaria.....	6
Criteri di inclusione.....	6
Arruolamento online e Consenso informato.....	7
Raccolta dei dati.....	8
Follow-up del bambino.....	9
Campioni biologici.....	9
Il sito web del progetto.....	10
Piano di comunicazione e Promozione dello studio.....	10
Trattamento dei dati.....	11
Analisi statistica dei dati e diffusione dei risultati.....	11
Piano finanziario.....	12
Bibliografia.....	13

Premessa

Il progetto "Coorte dei nati nel SIN Valle del Sacco per la valutazione prospettica dello stato di salute dei bambini in relazione ai fattori di rischio ambientali (CoNVas)" - CUP F87G20000080001, denominato **Indaco-Coorte dei nati**, è realizzato nell'ambito dell'Accordo di Programma per la realizzazione degli interventi di messa in sicurezza e bonifica del SIN Valle del Sacco, stipulato dal Ministero dell'Ambiente e dalla Regione Lazio con la determinazione n. G09914 del 27/07/2022. Tale progetto consiste nell'arruolamento di donne in gravidanza e dei rispettivi nascituri e nel follow-up per il primo anno di vita della coorte di nati residenti nell'area del SIN Bacino del Fiume Sacco.

1. Razionale del progetto

Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato gli effetti dei contaminanti ambientali sulla salute in età pediatrica, a partire fase dal concepimento e valutando tutte le fasi della vita fetale, evidenziando come l'alterazione dell'ambiente intrauterino durante le fasi dello sviluppo fetale possa condizionare la salute durante tutta la vita. Tale concetto è noto come Developmental Origins of Health and Disease (DoHAD) (1,2).

Il periodo dello sviluppo fetale e della prima infanzia (primi 1000 giorni) è caratterizzato da un intenso sviluppo ed elevata plasticità rendendo tale finestra temporale particolarmente suscettibile all'influenza dell'ambiente esterno. L'inquinamento atmosferico e l'esposizione ad agenti chimici (ad esempio, interferenti endocrini e metalli pesanti), alcuni stili di vita scorretti e la storia medica materna durante la gravidanza possono provocare cambiamenti sostanziali nell'ambiente intrauterino. Tali modifiche innescano risposte di adattamento del feto che, di concerto con fattori genetici, possono predisporre a malattie della prima infanzia, così come all'insorgenza di patologie croniche nel corso dell'infanzia e in età adulta, tra cui l'asma, le allergie, i disturbi mentali, il ritardo nello sviluppo neurologico, i tumori, le malattie cardiovascolari, il diabete (3).

Malattie complesse come l'asma, l'obesità e i disturbi del neuro-sviluppo possono derivare dall'effetto di molteplici geni e dall'interazione di questi geni tra loro e con le esposizioni ambientali. In questa prospettiva, negli ultimi decenni in Europa sono state istituite diverse coorti di nati (ovvero studi prospettici a lungo termine con inizio alla nascita) (4).

Gli studi di coorte di nati sono un potente disegno di studio e un'importante risorsa per indagare in modo prospettico l'effetto di esposizioni precoci, valutate quindi in diversi momenti dello sviluppo, sulla salute del bambino.

Questi studi permettono inoltre la raccolta di materiali biologici della madre e del bambino, utili al fine di misurare alcuni biomarcatori per lo studio di fattori genetici ed epigenetici. In Italia dal 2003 sono stati avviati diversi studi di coorte di nati (5-8), tra cui il progetto NINFEA con il quale circa 7500 nati sono stati arruolati via web, con il vantaggio di poter arruolare un numero maggiore di bambini a costi relativamente contenuti, a discapito tuttavia di un bias di selezione dei partecipanti (è richiesto l'accesso ad internet dei partecipanti) e di una limitata raccolta dei campioni biologici. In Italia pochi studi riguardano gli effetti degli inquinanti sulla gravidanza in aree di interesse nazionale per la bonifica (coorte Neho, SIN regione Sicilia) (9).

L'area della Valle del Sacco è stata sede, sin dai primi del '900, di una importante attività industriale per la produzione di sostanze chimiche, esplosivi, carrozze ferroviarie, motori di lancio. Nel marzo 2005 è stato riconosciuto lo stato di emergenza in seguito all'identificazione di alti livelli di Beta-esaclorocicloesano (β -HCH), sottoprodotto della lavorazione del pesticida Lindano, in campioni di latte crudo. È stato accertato che l'inquinamento era esteso al fiume Sacco e a una vasta area lungo il fiume a causa dello smaltimento incontrollato dei prodotti di lavorazione dell'industria chimica. Attraverso le periodiche esondazioni del fiume, queste sostanze hanno raggiunto e contaminato anche il suolo, le coltivazioni agricole, il foraggio e gli animali, e sono entrate quindi nella catena alimentare.

In seguito a questi accertamenti la Valle del Sacco è stata inserita tra i Siti di interesse nazionale per la bonifica (SIN), costituito dal 9 comuni. Nel 2016 è stata definita la nuova perimetrazione del SIN, che comprende oggi 19 comuni, di cui 4 della provincia di Roma e 15 della provincia di Frosinone. L'area della Valle del fiume Sacco è caratterizzata principalmente dalle seguenti criticità ambientali con implicazioni rilevanti per la salute della popolazione residente.

1. una grave e persistente contaminazione umana da parte di sostanze organiche, in particolare il beta-esaclorocicloesano (β -HCH) (10).

I possibili effetti sulla salute umana, del β -HCH e dei suoi isomeri sono stati indagati in studi ma i risultati non sono conclusivi e necessitano di ulteriori indagini (11). Solo il lindano (l'isomero γ dell'HCH) è stato recentemente riconosciuto cancerogeno dalla Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro, IARC (11) per l'associazione con lo sviluppo linfoma non-Hodgkin.

Nel corso di decenni la produzione di sostanze chimiche nei complessi industriali della Valle del Sacco è stata accompagnata dalla produzione di ingenti quantità di residui di lavorazione, il cui smaltimento ha rappresentato e rappresenta tutt'oggi un elemento di forte rischio ambientale, specie per la contaminazione diffusa di beta-esaclorocicloesano.

A partire dalla dichiarazione dello stato di emergenza socio-ambientale nel 2005, la Regione Lazio ha messo in atto dei programmi di sorveglianza sanitaria e di biomonitoraggio della popolazione residente nel SIN Bacino del Fiume Sacco, che suggeriscono che nella popolazione studiata l'esposizione al β -HCH potrebbe essere associata ad un aumento di glicemia, emoglobina glicata, colesterolo e trigliceridi, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e a un maggior rischio di diabete, sindrome metabolica e sovrappeso/obesità (12).

2. una contaminazione delle acque superficiali da arsenico, fitofarmaci e metalli pesanti.

I dati relativi a specifiche campagne di monitoraggio da parte della ASL ROMA5 in collaborazione con ARPA Lazio realizzate negli anni 2005-2008 hanno messo in evidenza livelli di contaminazione delle acque per diversi inquinanti, oltre all'esaclorocicloesano, quali arsenico, fitofarmaci e metalli. Poiché l'intera area del SIN è caratterizzata da una rilevante attività agricola e di allevamento, le acque del fiume Sacco utilizzate per scopo irriguo rappresentano un importante veicolo di contaminazione dell'intera catena alimentare. Tali aspetti sottolineano l'importanza della pianificazione di specifici studi epidemiologici ad hoc finalizzati a valutare lo stato di salute della popolazione residente in relazione al consumo di acqua e di prodotti agricoli poiché in letteratura diversi studi riportano l'associazione con esposizioni a fattori di rischio attraverso l'uso di acque contaminate e attraverso la dieta.

3. un inquinamento atmosferico diffuso

I dati relativi al monitoraggio dell'inquinamento atmosferico nella provincia di Frosinone evidenziano elevate concentrazioni delle polveri sottili (PM_{10} e $PM_{2.5}$) e degli ossidi di azoto (NO_2 e NO_x), in particolare durante tutto il periodo invernale (<http://www.arpalazio.gov.it/>), con rilevanti implicazioni per la salute della popolazione residente. Il quadro che emerge è quello di un inquinamento atmosferico diffuso nella provincia, non solo nel fondovalle ma anche nelle valli laterali, ed attribuibile alla presenza di numerosi impianti industriali (compreso il termovalorizzatore di Colleferro), all'uso massivo ed incontrollato di biomassa (legna e pellet) per il riscaldamento, e alla presenza dell'autostrada che percorre tutta la valle. Le condizioni meteorologiche nella valle non consentono la dispersione degli inquinanti e la Valle del Sacco è oggettivamente assimilabile alla pianura padana per le condizioni di stagnazione dell'aria con un effetto dell'esposizione ad inquinanti atmosferici in particolare su esiti respiratori e tumorali (13). L'istituzione di una coorte di nati in un'area ad elevato rischio ambientale rappresenta il miglior disegno di studio al fine di indagare il ruolo delle esposizioni pre- e post-natali sulla salute e studiare la loro interazione con i fattori genetici. Inoltre la promozione della salute, attraverso interventi di

prevenzione risulta di fondamentale importanza per ridurre l'esposizione e promuovere stili di vita salutari soprattutto nei sottogruppi più esposti e vulnerabili.

2. Obiettivi del progetto

1. Sviluppare un sito web dedicato allo studio e una piattaforma per l'arruolamento della coorte;
2. Effettuare una campagna promozionale dello studio attraverso materiali informativi e tramite profili social delle istituzioni coinvolte nello studio;
3. Arruolare una coorte di nati residenti nell'area del SIN Bacino del Fiume Sacco;
4. Effettuare follow-up periodici sullo stato di salute dei bambini attraverso questionari da compilare on-line;
5. Fornire alle famiglie partecipanti alla coorte avvisi e informazioni sulle buone pratiche da adottare per promuovere la salute delle bambine e dei bambini;
6. Raccogliere dei campioni biologici (saliva, unghie, capelli) da mamme e bambini nel corso del primo anno di vita.

3. Protocollo operativo

3.1 Area di studio

L'area del SIN Bacino del Fiume Sacco include 19 Comuni: 4 in provincia di Roma (Colleferro, Segni, Gavignano e Artena) 15 in provincia di Frosinone (Anagni, Arce, Castro dei Volsci, Ceccano, Ceprano, Falvaterra, Ferentino, Frosinone, Morolo, Paliano, Pastena Patrica, Pofi, Sgurgola, Supino).

3.2 Dimensione campionaria

Sulla base dei dati del CeDAP 2020, il numero dei nati residenti nei comuni del SIN Valle del Sacco è pari a 1263 all'anno. Considerando un tasso di adesione intorno al 50% osservato in altri di studi di coorte di nati svolti precedentemente in Italia, si stima di arruolare in 12 mesi circa 500 bambini.

3.3 Criteri di inclusione

Sono considerate eleggibili per lo studio le donne in gravidanza che hanno compiuto i 18 anni di età, residenti stabilmente (da almeno un anno prima dell'inizio della gravidanza) in uno dei suddetti Comuni della Valle del Sacco (vedi paragrafo Area di studio), che abbiano una buona comprensione della lingua italiana necessaria alla compilazione di questionari, che abbiano un accesso a internet

e che possiedano un telefono cellulare e un indirizzo di posta elettronica sui quali essere contattate quando necessario. Le gravidanze multiple costituiscono un criterio di esclusione.

3.4 Arruolamento online e Consenso informato

Il presente progetto prevede l'arruolamento di una coorte di nati ed il follow-up nel primo anno di vita attraverso degli strumenti online. Negli ultimi due anni si è osservata una migrazione delle gestanti residenti nei comuni del SIN verso ospedali distanti dall'area in studio, con una ampia dispersione in un numero elevato di ospedali, che renderebbe molto complicato un arruolamento direttamente nel centro nascita. La scelta di un arruolamento via web consente una maggiore semplicità e permette di allargare il campione in studio, con un vantaggio anche in termini di costi. La fattibilità di questo disegno di studio è stata ampiamente dimostrata dal progetto NINFEA che ha arruolato e segue da più di 15 anni più di 10.000 nati in tutta Italia (6).

Le donne in gravidanza saranno reclutate dopo il quarto mese di gravidanza attraverso due modalità: (i) attiva, attraverso alcuni materiali informativi del progetto (volantini, poster, presentazioni ai corsi di preparazione al parto) presso le strutture sanitarie pubbliche e private dell'area in studio, e grazie alla collaborazione di medici e operatori sanitari che, nel corso delle usuali visite di controllo previste in gravidanza, potranno informare le donne dell'esistenza e delle finalità dello studio, e invitarle a visitare il sito web dedicato al progetto; (ii) passiva, tramite il sito web del Progetto Indaco e attraverso siti internet e i canali social delle istituzioni coinvolte, delle principali strutture sanitarie presenti nell'area e delle diverse Società scientifiche interessate (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, SIGO, Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani, AOGOI, Associazione Ginecologi Universitari Italiani, AGUI, l'Associazione Ginecologi Territoriali, AGITE, la Società Italiana di Neonatologia, SIN, la Società Italiana di Medicina Perinatale, SIMP, la Società Italiana di Pediatria, SIP, l'Associazione Culturale Pediatri, ACP).

Le donne interessate potranno accedere ad una piattaforma dal sito web Indaco dove, tramite il proprio Spid, potranno registrarsi ed accedere alla Scheda Informativa dello studio (**ALLEGATO 1**), al Consenso Informato per la partecipazione allo studio (**ALLEGATO 2**) e alla Scheda Informativa e Consenso al trattamento dei dati personali (**ALLEGATO 3**). Solo in seguito alla visualizzazione della scheda informativa e alla sottoscrizione del Consenso Informato, che avverrà sempre tramite web, le donne aderiranno formalmente al progetto, accettando quindi la richiesta di compilazione dei questionari previsti dallo studio, e forniranno l'autorizzazione all'accesso ad archivi sanitari informatizzati, al trattamento dei dati e alle analisi statistiche. Verrà chiesto il

consenso anche al padre del bambino. Nella richiesta del consenso sarà ben evidenziato il rispetto della normativa vigente sul trattamento ed utilizzo di dati sensibili.

Lo sviluppo e la produzione di tutti i materiali informativi e dei contenuti del sito web saranno effettuati dal Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio che coordina il presente studio. Il materiale informativo e il sito web saranno sviluppati e prodotti in collaborazione con il Pensiero Scientifico Editore e con la società The Kids Road.

3.5 Raccolta dati

Al momento dell'arruolamento, dopo aver firmato il Consenso Informato, le partecipanti saranno invitate a compilare sulla piattaforma dedicata al progetto il primo questionario online relativo al periodo precedente la gravidanza (**ALLEGATO 4**) contenente informazioni socio-demografiche, socio-economiche, sulla salute, lo stile di vita e l'esposizione a fattori di rischio individuali, sociali e ambientali. Saranno raccolte, dove possibile, anche poche informazioni socio-demografiche, socio economiche e sulla storia medica del padre biologico del bambino.

Alla compilazione del primo questionario sarà inviato alle partecipanti il "Diario del primo anno" (**ALLEGATO 5**), che conterrà alcuni messaggi informativi con la finalità aiutare i genitori ad aumentare le loro competenze in termini di promozione della salute del bambino. Le informazioni sull'accudimento del bambino e sulla gestione di alcuni problemi nel primo anno di vita saranno presentate in modo semplice e chiaro, spiegando ad esempio come allattare, come mettere a dormire il bambino, quando e quali vaccinazioni fare, quali comportamenti adottare per prevenire o ridurre le esposizioni presenti nell'area, ecc. Il Diario è stato costruito a partire dai materiali del Diario del Progetto Piccolipiù (<https://www.piccolipiu.it/files/diario.pdf>), uno studio di coorte di nati finanziato e promosso dal Ministero della Salute (CCM, bando 2010), e dalla pagina del Ministero della Salute riguardante il calendario vaccinale.

(<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4829&area=vaccinazioni&menu=vuoto>).

Le partecipanti saranno successivamente invitate, intorno al nono mese di gravidanza, attraverso delle mail o sms, a compilare un secondo questionario relativo al periodo della gravidanza (**ALLEGATO 6**), contenente informazioni socio-demografiche, socio-economiche, sulla salute, lo stile di vita e l'esposizione a fattori di rischio individuali, sociali e ambientali e la percezione del rischio ambientale e per la salute durante la gravidanza.

Alla nascita del bambino le mamme partecipanti saranno invitate a compilare un breve questionario nascita (**ALLEGATO 7**) che raccoglierà informazioni relative al tipo di parto, alle misure antropometriche e all'alimentazione del bambino alla nascita, al benessere psicologico materno.

Al compimento del primo anno di età del bambino, alle mamme partecipanti sarà chiesto di compilare un questionario relativo ai primi 12 mesi di vita (**ALLEGATO 8**) contenente informazioni socio-demografiche, socio-economiche, sulla salute, lo stile di vita e l'esposizione a fattori di rischio individuali, sociali e ambientali. La compilazione di ogni questionario richiederà circa 20 minuti.

3.6 Follow-up del bambino

Saranno eseguiti follow-up attivi e passivi dopo la nascita. I follow-up attivi si svolgeranno attraverso la compilazione di questionari online (le partecipanti saranno invitate a compilare i questionari nella piattaforma dedicata del sito Indaco). Le informazioni raccolte tramite i follow-up riguarderanno vari aspetti del bambino: crescita e sviluppo, stili di vita, sonno, alimentazione/allattamento, infezioni, patologie, sviluppo neurocomportamentale. Verranno inoltre raccolte altre informazioni come il consumo di farmaci, gli eventuali accessi in pronto soccorso e i ricoveri.

I follow-up passivi saranno eseguiti tramite un *linkage* con i Sistemi Informativi della Regione Lazio (ricoveri ospedalieri, accessi in pronto soccorso, certificato di assistenza al parto, assistenza specialistica ambulatoriale, farmaceutica) e i registri di patologia disponibili nella regione Lazio. Il *linkage* tra la coorte e i registri sarà eseguito in seguito a processi di pseudo-anonimizzazione grazie alla collaborazione con le istituzioni regionali o nazionali responsabili dei registri.

3.7 Campioni biologici

Nel corso del primo anno di vita del bambino verrà chiesto alle partecipanti di donare un campione di saliva proprio e del bambino (per l'estrazione del DNA), che saranno auto-prelevati a casa tramite un kit, oltre alla raccolta di altro materiale biologico (campioni di capelli ed unghie) per la ricerca di sostanze tossiche come metalli pesanti e altri composti chimici e per indagare il ruolo della suscettibilità genetica nei problemi di salute più frequenti. I campioni verranno raccolti presso lo studio del proprio Pediatra di Libera Scelta, o in alternativa inviati per posta in buste pre-affrancate al Dipartimento di Epidemiologia.

Ulteriori campioni biologici saranno raccolti, se necessario, durante i follow-up successivi. La raccolta dei campioni biologici avverrà previa firma di un consenso informato specifico, richiesto al momento della raccolta stessa.

3.8 Il sito web del progetto

Il sito web del progetto Indaco conterrà tutte le informazioni e i materiali utili del progetto, ad uso sia dei genitori partecipanti, sia della comunità scientifica.

La piattaforma web sarà implementata rispettando tutti gli attuali standard di sicurezza (riservatezza, autenticazione, integrità, controllo dell'accesso) così come stabilito nel regolamento europeo vigente e seguendo le linee guida del Framework Nazionale per la Cybersecurity e la Data Protection. Le donne interessate a partecipare al progetto saranno invitate a registrarsi tramite il proprio SPID o la CIE nella piattaforma dedicata del sito web Indaco, previa sottoscrizione del Consenso Informato, e saranno periodicamente invitate a compilare online i questionari previsti dal progetto.

I dati derivanti dalla compilazione dei questionari saranno raccolti su un server dedicato di proprietà del DEP, parte integrante dell'infrastruttura informatica in uso al Dipartimento di Epidemiologia, fisicamente presente all'interno dei locali adibiti a sede dello stesso. Ciò garantirà la sicurezza del dato e ne consentirà la gestione e l'analisi. La gestione del database e le analisi statistiche saranno effettuati dal Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio.

3.9 Piano di comunicazione e promozione dello studio

Campagna informativa (nei 3 mesi precedenti l'inizio dell'arruolamento della coorte) attraverso la produzione e diffusione di materiale informativo:

- Brochure e locandine da distribuire nei principali punti nascita dell'area (ambulatori di ginecologia, ostetricia, pediatria, corsi di preparazione al parto), negli studi dei pediatri di Libera Scelta e dei ginecologi, nei consultori.
- Messaggi sui canali social delle istituzioni coinvolte (Regione Lazio, comuni, ASL, ospedali dell'area in studio)
- Creazione e alimentazione di profili social: Instagram e Facebook Asd (da usare anche prospetticamente come strumento di disseminazione dei risultati)
- Realizzazione di campagne targettizzate di Facebook e Instagram al fine di informare dell'esistenza del progetto e "raggiungere" potenziali donne partecipanti

- Apertura di un sito web di informazione sul progetto (da usare anche come landing page delle campagne di ADV) con possibilità di sottoscrizione a un reminder via e-mail/whatsapp al lancio della campagna di arruolamento

Fase di arruolamento e gestione del follow-up:

- Lancio della area del sito utile per la registrazione al progetto e per la compilazione dei questionari on-line (sulla falsariga di Piccolipiù, NINFEA, NUTRINET) nonché per la divulgazione dei principali risultati
- Realizzazione di campagne targettizzate di Facebook e Instagram Ads per l'arruolamento al progetto

3.10 Trattamento dei dati

Le informazioni raccolte nello studio saranno trattate nel rispetto della normativa vigente e le modalità di trattamento e conservazione dei dati personali saranno realizzate in conformità alle previsioni del Reg. UE 2016/679 – G.D.P.R.

I dati personali saranno trattati elettronicamente con le modalità atte a garantire la massima riservatezza ed utilizzati esclusivamente per gli scopi di ricerca nell'ambito dello studio. I dati socio-demografici e sanitari, nonché i campioni biologici e le informazioni da esso derivanti saranno sempre conservati in forma pseudo-anonimizzata, separati dai dati identificativi. Un sistema di codifica permetterà l'identificazione solo ai responsabili e agli incaricati del trattamento dei dati. I dati raccolti e i risultati individuali ottenuti non saranno comunicati a terzi al di fuori dell'attività dello studio in oggetto, saranno pubblicati solo in forma aggregata, quindi completamente anonima, per esclusive finalità di ricerca scientifica. Il trattamento dei dati sarà avviato solo con la sottoscrizione del consenso informato, che prevede una specifica sezione sul trattamento dei dati personali e sensibili ai fini della normativa privacy, da parte dei genitori dei minori.

3.11 Analisi statistica dei dati e diffusione dei risultati

Al termine del periodo di follow-up i dati raccolti saranno utilizzati per effettuare analisi statistiche di tipo descrittivo sulla popolazione in studio. I risultati ottenuti saranno pubblicati solo in forma aggregata, quindi completamente anonima, per esclusive finalità di ricerca scientifica.

4. Piano Finanziario

Di seguito il piano finanziario per lo svolgimento del progetto

DESCRIZIONE	COSTO (Euro)
Comunicazione e sito web	
Definizione dei materiali per la campagna informativa e per la promozione dello studio	10.000,00
Creazione del sito web	40.000,00
Creazione della piattaforma per la raccolta dati	40.000,00
Campagna informativa e di promozione dello studio	40.000,00
Mantenimento del sito web e della piattaforma per la raccolta dati e la divulgazione dello studio	20.000,00
Totale	150.000,00
Coordinamento, arruolamento e gestione della coorte di nati	
Definizione dei questionari	20.000,00
Arruolamento delle donne in gravidanza (<i>personale per contatti con le donne iscritte sulla piattaforma di arruolamento e spese per assistenza alla compilazione dei questionari, in modalità telefonica o online</i>)	100.000,00
Follow-up a 6 mesi (<i>personale e spese per invio SMS e/o e-mail, personale per telefonate di recall e di assistenza alla compilazione dei questionari</i>)	100.000,00
Acquisto kit per la raccolta dei campioni biologici (<i>saliva, unghie capelli, etc</i>)	30.000,00
Attività di studio e coordinamento (<i>personale per coordinamento, per analisi statistiche e rendicontazione, acquisto materiale informatico necessario per lo svolgimento del progetto</i>)	100.000,00
Totale	350.000,00
Totale generale	500.000,00

5. Bibliografia

- 1) Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, Barker M, Saffery R, Yajnik CS, Eckert JJ, Hanson MA, Forrester T, Gluckman PD, Godfrey KM. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018, 391(10132):1842-1852. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30312-X.
- 2) Progetto “L’ambiente e i primi 1000 giorni di vita”. <https://millegiorni.info/> (accesso 27 febbraio 2024)
- 3) Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990, 301(6761):1111. doi: 10.1136/bmj.301.6761.1111
- 4) Kogevinas M, Andersen AM, Olsen J. Collaboration is needed to co-ordinate European birth cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2004, 33:1172-3. doi: 10.1093/ije/dyh318
- 5) Porta D, Forastiere F, Di Lallo D, Perucci CA; Grupo Collaborativo GASPII. Arruolamento e follow-up di una coorte di neonati a Roma [Enrolment and follow-up of a birth cohort in Rome]. *Epidemiol Prev*. 2007, 31:303-8.
- 6) Richiardi L, Baussano I, Vizzini L, Douwes J, Pearce N, Merletti F; NINFEA cohort. Feasibility of recruiting a birth cohort through the Internet: the experience of the NINFEA cohort. *Eur J Epidemiol*. 2007, 22:831-7. doi: 10.1007/s10654-007-9194-2.
- 7) Brescianini S, Fagnani C, Toccaceli V, Medda E, Nisticò L, D'Ippolito C, Alviti S, Arnofi A, Caffari B, Delfino D, Ferri M, Penna L, Salemi M, Sereni S, Serino L, Cotichini R, Stazi MA. An update on the Italian Twin Register: advances in cohort recruitment, project building and network development. *Twin Res Hum Genet*. 2013,16:190-6. doi: 10.1017/thg.2012.85.
- 8) Farchi S, Forastiere F, Vecchi Brumatti L, Alviti S, Arnofi A, Bernardini T, Bin M, Brescianini S, Colelli V, Cotichini R, Culasso M, De Bartolo P, Felice L, Fiano V, Fioritto A, Frizzi A, Gagliardi L, Giorgi G, Grasso C, La Rosa F, Loganes C, Lorusso P, Martini V, Merletti F, Medda E, Montelatici V, Mugelli I, Narduzzi S, Nisticò L, Penna L, Piscianz E, Piscicelli C, Poggesi G,

Porta D, Ranieli A, Rapisardi G, Rasulo A, Richiardi L, Rusconi F, Serino L, Stazi MA, Toccaceli V, Todros T, Tognin V, Trevisan M, Valencic E, Volpi P, Ziroli V, Ronfani L, Di Lallo D. Piccolipiù, a multicenter birth cohort in Italy: protocol of the study. BMC Pediatr. 2014, 7:14-36. doi: 10.1186/1471-2431-14-36.

9) Ruggieri S, Drago G, Colombo P, Alesci A, Augello P, Bisbano A, Bucolo A, Dattoli P, De Sole R, La Runa V, Lopez A, Lo Presti L, Magliarditi B, Paravati F, Pirillo G, Ziino Colanino A, Cibella F. Three contaminated sites in southern Italy. The Neonatal Environment and Health Outcomes cohort: protocol for a longitudinal birth cohort study. BMJ Open. 2019, 9(6):e029471. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029471.

10) Porta D, Fantini F, De Felip E, Blasetti F, Abballe A, Dell'Orco V, Fano V, Ingelido AM, Narduzzi S, Forastiere F. A biomonitoring study on blood levels of beta-hexachlorocyclohexane among people living close to an industrial area. Environ Health. 2013, 16;12:57. doi: 10.1186/1476-069X-12-57.

11) DDT, Lindane, and 2,4-D. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 113 IARC 2016 <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/DDT-Lindane-And-2-4-D-2016>.

12) Sorveglianza sanitaria ed epidemiologica della popolazione residente in prossimità del fiume Sacco. Rapporto tecnico attività 2013-2015. https://www.progettoindaco.it/wp-content/uploads/2022/05/rapporto_sacco_2016.pdf (accesso 27 febbraio 2024).

13) Progetto Indaco: Valutazione degli effetti dell'inquinamento atmosferico e dello stato socio-economico sulla mortalità causa-specifica nel SIN "Bacino del Fiume Sacco" e nella provincia di Frosinone: uno studio di coorte amministrativa. Rapporto scientifico. https://www.progettoindaco.it/wp-content/uploads/2024/02/INDACO-Rapporto-effetti-inquinamento_WEB.pdf (accesso 27 febbraio 2024).