

Le collezioni di campioni biologici del Progetto CUORE: una risorsa nazionale e trentennale per la ricerca epidemiologica e la medicina preventiva

Teresa Dipol, Cinzia Lo Noce, Brigitta Buttari, Elisabetta Profumo, Benedetta Marcozzi, Alessandra Cardinale, Cecilia Damiano, Ornella Morsilli, Serena Vannucchi, Marco Silano, Luigi Palmieri, Chiara Donfrancesco
Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

The CUORE Project biospecimen collection: an Italian thirty-year resource for epidemiological research and preventive medicine

Introduction

Long-term preservation of biological samples is key for translational research, especially considering continuous advances in scientific knowledge and in analytical technologies. Within the CUORE Project of the Italian National Institute of Health, biospecimens integrated with clinical and lifestyle data have been collected. This infrastructure originates from nationwide longitudinal population studies on non-communicable diseases (NCDs), with a particular focus on cardiovascular diseases.

Materials and methods

Within the CUORE Project, seven population-based surveys have been conducted since early '80s. Blood and urine samples were collected, cryopreserved and thawed when needed. Physical examinations and information on socio-demographic characteristics, lifestyle, and medical history, were collected. Health outcomes are monitored through follow up activities. All participants provided informed consent. Standardized protocols ensure data quality.

Results

The CUORE Project biobank includes 271,000 biological samples from 36,000 participants. These resources supported studies on NCDs biomarkers, highlighting the high prevalence of hypovitaminosis D in Italy and identifying Sex Hormone-Binding Globulin as a potential novel cardiovascular biomarker. Research on cardiovascular risk assessment showed that Lipoprotein(a) is an independent risk factor that should be included in risk prediction models. Additional findings suggested that cardiovascular risk stratification could be simplified using lipid markers. Biomarker panels were also investigated as prognostic indicators of multimorbidity patterns in older adults.

Discussion and conclusions

The CUORE Project biobank supports research on the association between biomarkers, risk factors, and NCDs, improving the understanding of complex disease determinants. International collaborations strengthen the reliability and clinical relevance of findings while follow up enables the evaluation of biomarkers for risk prediction and personalized prevention strategies.

Key words: population biobank; epidemiology; non-communicable diseases

teresa.dipol@iss.it

Introduzione

Le biobanche umane consistono in collezioni organizzate di campioni biologici raccolti, processati e conservati secondo procedure standardizzate e associati a dati clinico-epidemiologici. La centralizzazione della gestione dei campioni e dei dati in un'unica infrastruttura, unitamente alla loro gestione prospettica nel lungo periodo, configura un modello di ricerca basato sulle risorse biologiche, caratterizzato da un elevato potenziale predittivo nello studio delle malattie umane (1). La conservazione dei campioni in condizioni idonee e controllate consente la pianificazione di ricerche future basate sull'impiego di nuove tecnologie e conoscenze scientifiche.

Un contributo rilevante in ambito preventivo è rappresentato dalle biobanche di popolazione, nelle quali vengono raccolti campioni biologici e dati dalla popolazione generale, consentendo di analizzare le interazioni tra molteplici fattori di rischio nello sviluppo delle patologie. Esse contribuiscono, inoltre, all'identificazione dei determinanti biochimici e molecolari delle malattie, incluse le malattie croniche non trasmissibili (MCNT) e le malattie infettive, configurandosi come una risorsa strategica per la ricerca biomedica e preventiva (2).

In Italia, diversi centri di ricerca, ospedali e università hanno deciso di investire per il futuro attraverso l'implementazione di biobanche.

Nonostante non sia ancora disponibile un registro nazionale centralizzato delle biobanche cliniche e di ricerca, alcune di esse si sono organizzate in reti strutturate. In questo contesto, grazie a un'iniziativa congiunta del Ministero della Salute e del Ministero dell'Università e della Ricerca è stata istituita un'infrastruttura nazionale composta da biobanche e centri di risorse biologiche distribuiti sul territorio (3). Tale infrastruttura costituisce il nodo italiano di BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure - European Research Infrastructure Consortium), l'infrastruttura europea di ricerca che integra biobanche e depositi di materiali biologici umani secondo standard etici, giuridici e sociali condivisi (4).

I campioni biologici collezionati nell'ambito delle indagini di popolazione afferenti al Progetto CUORE, coordinato dal Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-metaboliche e Invecchiamento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), rappresentano una preziosa risorsa proveniente da uno dei più estesi studi nazionali nell'ambito delle MCNT, con un focus particolare sulle malattie cardiovascolari (MCV) (5). I campioni biologici sono raccolti, gestiti e di proprietà dell'ISS, partner istituzionale del nodo nazionale di BBMRI-ERIC. Le indagini hanno incluso circa 36.000 persone selezionate casualmente dalla popolazione generale adulta, distribuita su tutto il territorio nazionale, che hanno partecipato tra il 1982 e il 2025, con una raccolta complessiva di circa 271.000 campioni biologici (6). In questo contesto, le risorse biologiche del Progetto CUORE rappresentano una fonte di rilievo per lo studio dei determinanti delle MCNT e per l'analisi dei loro correlati biologici a livello di popolazione.

L'affidabilità e la qualità delle risorse viene garantita dall'adozione di procedure operative standardizzate e sistemi di tracciabilità, finalizzati ad assicurare la corretta gestione dei campioni, la loro integrità nel tempo, la sicurezza delle operazioni e la comparabilità dei dati prodotti, nel rispetto delle buone pratiche applicabili. Costituite a partire dagli anni Ottanta, le collezioni hanno mantenuto nel tempo criteri rigorosi di raccolta, trattamento e conservazione dei campioni aggiornati, in relazione all'evoluzione delle conoscenze scientifiche, delle tecnologie, delle infrastrutture e del quadro normativo, anche seguendo le indicazioni sviluppate nell'ambito dell'European Health Examination Survey (EHES), preservandone qualità e valore per la ricerca.

Il presente lavoro si propone di descrivere lo stato dell'arte dei campioni biologici del Progetto CUORE e di mettere in evidenza alcuni dei principali risultati scientifici ottenuti dal loro utilizzo.

Materiali e metodi

Le indagini di popolazione condotte nell'ambito del Progetto CUORE dall'ISS sono state realizzate periodicamente nei seguenti intervalli temporali: 1983-1996, 1982-2000, 1985-2000, 1998-2002, 2008-2012, 2018-2019 e 2023-2025, con la conseguente costituzione di sette coorti di studi longitudinali (6) ([Tabella](#)). All'indagine hanno partecipato campioni di popolazione adulta stratificati per classi di età e sesso, selezionati in modo casuale tra i residenti dei Comuni dove si sono tenute le indagini, con raggiungimento di estensione nazionale a partire dall'indagine del 1998 (7). Le persone sono state invitate a partecipare tramite lettera postale e sono state sottoposte a esami previo ottenimento del consenso informato. Le indagini nazionali del Progetto CUORE sono incluse nel Programma Statistico Nazionale (PSN) e sono riconosciute nell'ambito dell'EHES, avviato nel 2009 (7-9). Inoltre, il Progetto CUORE partecipa a consorzi internazionali finalizzati alla valutazione del valore diagnostico e predittivo di biomarcatori consolidati ed emergenti quali Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe (BiomarCaRE) e Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC).

Nel corso delle indagini sono stati raccolti campioni biologici comprendenti siero, plasma, sangue intero, *buffy coat*, emazie e, a partire dal 2008, urine delle 24 ore ([Tabella](#)). I campioni sono stati processati e conservati secondo protocolli standardizzati, al fine di garantirne qualità, riproducibilità e comparabilità nel tempo e nello spazio. Dopo il prelievo ematico in condizioni di digiuno, i campioni sono stati mantenuti in condizioni controllate e sono stati sottoposti, entro tempi prestabiliti, a centrifugazione per la separazione delle frazioni biologiche. Analogamente, le urine delle 24 ore sono state sottoposte a procedure di omogeneizzazione (10). I campioni sono stati aliquotati, al fine di ridurre il numero di cicli di congelamento-scongelo e preservarne la stabilità molecolare. Un'aliquota è stata analizzata alla linea base presso un unico laboratorio di riferimento nazionale mediante metodiche standardizzate per la determinazione di biomarcatori ematici (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, glicemia, creatinemia) e urinari (sodiuria, potassiuria, creatininuria, albuminuria) (7, 9, 10). Le restanti aliquote sono state trasferite a temperatura controllata presso l'ISS e conservate in contenitori criogenici (criotubi o paillettes) progettati per resistere a temperature estremamente basse e per garantire la stabilità a lungo termine del campione. La crio-conservazione dei campioni è avvenuta all'interno di freezer

Tabella - Stato dell'arte dei campioni biologici collezionati nell'ambito delle indagini di popolazione del Progetto CUORE

Caratteristiche	Indagini di popolazione del Progetto CUORE						
	MATISS ^a	MONICA ^b -Latina	FINE-Italy ^c	Ita-HES ^d			
Linee base (Lb)	1° Lb 1983-84 2° Lb e riesame 1986-87 3° Lb e riesame 1993-96	Lb 1982-87 Riesame 1999-2000	Lb 1985 1° riesame 1991 2° riesame 1995 3° riesame 2000	1998-2002	2008-2012	2018-2019	2023-2025
Obiettivo generale	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCV ^e attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCV ^e attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCV ^e , capacità cognitiva e performance fisica attraverso misurazioni dirette sulla popolazione	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT ^f , con focus sulle MCV ^e attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT ^f , con focus sulle MCV ^e attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT ^f , con focus sulle MCV ^e attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti	Monitoraggio dei fattori/condizioni di rischio delle MCNT ^f , con focus sulle MCV ^e attraverso misurazioni dirette sulla popolazione. Studio eziologico dei fattori di rischio classici ed emergenti
Popolazione	Generale	Generale	Generale	Generale	Generale	Generale	Generale
Estensione	Sub nazionale	Sub nazionale	Sub nazionale	Nazionale	Nazionale	Nazionale	Nazionale
n. partecipanti	1° Lb 3.648 2° Lb e riesame 4.827 3° Lb e riesame 5.458	Lb 1.724 riesame 802	Lb 682 1° riesame 427 2° riesame 295 3° riesame 201	9.714	9.111	2.106	4.107
Età partecipanti (anni)	20-80	25-69	65-84	35-74	35-79	35-74	35-74
Tipologia di campioni biologici disponibili	Siero, plasma, buffy coat, emazie	Siero, plasma, buffy coat, emazie	Siero, plasma, buffy coat, emazie	Siero, sangue intero	Siero, plasma, buffy coat, emazie, urine delle 24 ore	Urine delle 24 ore	Siero, plasma, urine delle 24 ore

(a) MATISS: Malattie ATerosclerotiche - Istituto Superiore di Sanità; (b) MONICA: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease; (c) FINE: Finland Italy Netherlands Elderly Study; (d) Ita-HES: Italian Health Examination Survey; (e) MCV: malattie cardiovascolari; (f) MCNT: malattie croniche non trasmissibili

a -80 °C oppure in *tank*, in azoto liquido/vapori di azoto fino a circa -196 °C, condizioni che rallentano significativamente i processi degradativi e preservano nel tempo le caratteristiche biologiche e molecolari dei campioni (11). La gestione dei

campioni è supportata da un sistema informatico di tracciabilità basato su codici identificativi univoci, integrato con i dati clinico-epidemiologici, oltre che con sistemi di monitoraggio continuo delle condizioni di conservazione.

Parallelamente, sono state raccolte informazioni sociosanitarie finalizzate alla valutazione dello stato di salute e dei fattori di rischio. Le misurazioni dirette hanno incluso parametri antropometrici, pressione arteriosa e frequenza cardiaca (12, 13) e, in alcune indagini, anche funzionalità respiratoria, densitometria ossea ed elettrocardiogramma (7). Questionari strutturati e standardizzati hanno rilevato caratteristiche sociodemografiche, stili di vita (abitudine al fumo, consumo di alcol, alimentazione e attività fisica) e anamnesi patologica, familiare e farmacologica riferita, inizialmente focalizzata sulle patologie cardiovascolari e successivamente estesa alla storia clinica generale (7). Nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni sono state, inoltre, incluse valutazioni della funzione cognitiva e della prestazione fisica (9).

Gli esiti di salute vengono monitorati prospetticamente mediante integrazione con fonti informative nazionali ufficiali, quali registri di mortalità, sistemi informativi delle dimissioni ospedaliere, per l'identificazione, in particolare, degli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali (14).

L'adozione di procedure standardizzate garantisce una caratterizzazione affidabile, completa e comparabile nel tempo dello stato di salute della popolazione esaminata a livello nazionale e internazionale. Tutte le indagini sono state approvate dal Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale, o dall'organismo precedente, il Comitato Etico dell'ISS, nel rispetto della normativa in materia di protezione dei dati personali.

Risultati

I campioni biologici afferenti al Progetto CUORE sono stati collezionati nell'ambito di sette indagini, condotte nell'arco di circa 30 anni sulla popolazione generale adulta italiana. Nel complesso la raccolta comprende circa 271.000 campioni biologici provenienti da circa 36.000 persone, corredati dalle relative informazioni clinico-epidemiologiche e dai dati di follow up (Tabella).

A tutt'oggi, la raccolta consente lo studio della distribuzione dei biomarcatori e delle patologie nella popolazione, nonché l'analisi delle associazioni con informazioni biologiche, cliniche e sugli stili di vita. La disponibilità di dati longitudinali di follow up permette, inoltre, di valutare l'evoluzione temporale degli esiti di salute, di stimare il peso eziologico di biomarcatori emergenti e di supportarne l'eventuale introduzione tempestiva nella pratica clinica,

grazie alla possibilità di verificare le evidenze scientifiche senza dover avviare ex novo studi longitudinali dedicati.

Monitoraggio di biomarcatori delle MCNT e determinanti biologici

Il monitoraggio dei biomarcatori delle MCNT e lo studio dei loro determinanti biologici rappresentano un ambito di crescente interesse nella ricerca epidemiologica. Tra questi, la vitamina D ha destato attenzione per la sua associazione con numerose patologie croniche e per l'elevata prevalenza di insufficienza nella popolazione europea (15, 16).

I campioni della coorte MATISS (Malattie ATerosclerotiche - Istituto Superiore di Sanità) del Progetto CUORE, raccolti durante la terza linea base (1993-1996), hanno fornito una base fondamentale per lo studio dello stato della vitamina D nella popolazione italiana. Campioni biologici provenienti da 1.174 uomini e 2.274 donne, sono stati analizzati per valutare i livelli di vitamina D e la loro associazione con sesso, età e stagionalità. I risultati hanno evidenziato un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D, che aumenta con l'età, è più marcata nel sesso femminile ed è associata a una forte variabilità stagionale (17). Nel complesso, lo studio ha messo in evidenza un problema di rilevanza per la salute pubblica, supportando l'utilità di strategie di prevenzione mirate. Inoltre, i campioni biologici della coorte MATISS sono stati impiegati, nell'ambito del consorzio BiomarCaRE, in uno studio volto a valutare l'associazione tra latitudine geografica e stato della vitamina D in sei Paesi europei (18). I risultati hanno confermato la presenza di un gradiente Nord-Sud nei livelli di vitamina D in Europa, con valori più elevati nei Paesi del Nord Europa rispetto a quelli dell'Europa meridionale, evidenziando come l'Italia rientri tra i Paesi a potenziale rischio di carenza e sottolineando la necessità di definire adeguate politiche di sanità pubblica.

Un'ulteriore linea di ricerca che ha visto l'impiego dei campioni della coorte MATISS è quella riguardante l'identificazione di biomarcatori circolanti associati al rischio cardiovascolare. In particolare, uno studio sulla globulina legante gli ormoni sessuali (Sex Hormone-Binding Globulin -SHBG), principale proteina di trasporto degli ormoni sessuali (19), ha analizzato campioni provenienti da 1.176 uomini e 2.236 donne (20). I risultati hanno mostrato una variazione dei livelli sierici di SHBG con l'età secondo un andamento sesso-specifico e hanno evidenziato che bassi livelli della proteina sono associati a un profilo metabolico e lipidico

sfavorevole, soprattutto nelle donne. Questi dati suggeriscono un possibile ruolo della SHBG nella fisiopatologia delle MCV e il suo potenziale utilizzo come biomarcatore.

Evidenze su biomarcatori consolidati ed emergenti nella stima del rischio cardiovascolare: collaborazioni con consorzi internazionali

Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sulla possibilità di migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare. In questo contesto le collezioni di campioni biologici del Progetto CUORE sono state impiegate in studi internazionali per analizzare il ruolo di biomarcatori consolidati ed emergenti.

Nel consorzio BiomarCaRE, particolare attenzione è stata dedicata alla lipoproteina(a) [Lp(a)], una particella simile alle LDL con proprietà pro-infiammatorie e forte determinazione genetica, riconosciuta come fattore di rischio indipendente e probabilmente causale, per la malattia cardiovascolare aterosclerotica (21). I campioni della coorte MATISS, integrati con quelli di altre coorti europee, sono stati impiegati per valutare il ruolo della Lp(a) e le sue interazioni con i fattori di rischio cardiovascolare in studi prospettici (follow up 2,5-26 anni), con monitoraggio degli eventi coronarici. I risultati hanno evidenziato diversi aspetti rilevanti.

In uno degli studi del consorzio è emerso che, tra soggetti senza malattia coronarica alla linea base, livelli elevati di Lp(a) sono associati a un aumento di eventi avversi anche in individui con assenza o presenza di un solo fattore di rischio cardiovascolare tradizionale, confermandone l'indipendenza dal rischio cardiovascolare globale e sottolineando la difficoltà di ridurre l'impatto nelle popolazioni a basso rischio, con conseguente necessità di terapie mirate (22).

Un ulteriore studio ha evidenziato che l'infiammazione sistemica non modifica significativamente l'associazione tra Lp(a) e rischio di eventi coronarici nei soggetti senza malattia coronarica, mentre, nei soggetti ad alto rischio con malattia coronarica, l'interazione tra Lp(a) e infiammazione appare più complessa, suggerendo possibili implicazioni per una migliore stratificazione del rischio (23).

Infine, per quanto riguarda l'interazione della Lp(a) con altri marcatori lipidici, come l'apolipoproteina B e il colesterolo LDL - la cui quantificazione convenzionale include il colesterolo attribuibile alla Lp(a) - e la loro associazione con il rischio coronarico, uno studio ha dimostrato che tale associazione è modificata dai livelli di Lp(a) ($\geq$ o $<90^\circ$ percentile), soprattutto nei soggetti con

concentrazioni più elevate di Lp(a). Questi risultati sottolineano l'importanza di includere la Lp(a) nella valutazione del rischio lipidico (24).

Nel complesso, gli studi condotti sulla Lp(a) hanno significativamente migliorato la comprensione del suo ruolo nel rischio cardiovascolare, rafforzando l'indicazione a considerarla nella valutazione del rischio individuale.

Parallelamente, il consorzio ha esplorato anche altri biomarcatori di interesse, tra cui la vitamina D, analizzandone in questo caso l'associazione con il rischio cardiovascolare. In particolare uno studio a livello europeo ha evidenziato che livelli più elevati della vitamina sono associati a un minor rischio cardiovascolare, senza però evidenziare un ruolo dei cali stagionali nell'aumento delle MCV (25).

In linea con l'obiettivo di migliorare la stratificazione del rischio, i campioni biologici della coorte MATISS sono stati impiegati nell'ambito del consorzio ERCF in un ampio studio internazionale volto a indagare le associazioni tra principali lipidi e apolipoproteine e il rischio cardiovascolare, al fine di confrontarne il valore predittivo. Un pannello di marcatori lipidici plasmatici è stato misurato alla linea base e i partecipanti sono stati seguiti longitudinalmente per la comparsa di eventi cardiovascolari. I risultati suggeriscono nel complesso che la valutazione del rischio cardiovascolare può essere semplificata utilizzando colesterolo totale e HDL o apolipoproteine, senza necessità di digiuno e senza includere i trigliceridi nella stratificazione del rischio (26).

Approcci predittivi innovativi basati su pannelli di biomarcatori

La coorte Ita-HES (Italian Health Examination Survey) 2008-2012 del Progetto CUORE è attualmente oggetto di studio nel Progetto PNRR BIO-SIGN (Identification of Biomarker signatures of multimorbidity patterns for the development of an innovative and multidimensional tool to assess individual health risks) che ha l'obiettivo di identificare un pannello di biomarcatori come fattori prognostici misurabili di mortalità nella popolazione anziana con multimorbilità.

L'aumento dell'aspettativa di vita ha determinato una crescente diffusione della multimorbilità, definita come la coesistenza di più malattie croniche, con impatto rilevante sulla salute degli anziani (27). Per studiare la complessità dei pazienti sono necessari approcci innovativi che vanno oltre lo studio delle singole patologie, come l'analisi dei pattern di multimorbilità, ovvero di gruppi di individui che condividono combinazioni ricorrenti di malattie croniche. In questo contesto, i biomarcatori

sono strumenti promettenti e accessibili per migliorare la stratificazione del rischio e identificare meccanismi biologici condivisi o specifici (28).

All'interno del progetto BIO-SIGN, 3.695 individui della coorte del Progetto CUORE di età compresa tra 60 e 79 anni sono stati valutati sulla base delle loro caratteristiche cliniche, identificando sei pattern di multimorbilità associati a differenti tassi di mortalità dopo oltre 14 anni di follow up (29). Successivamente è stato adottato un disegno di studio caso-controllo nidificato tenendo conto dell'appartenenza ai diversi pattern di multimorbilità e considerando come casi i partecipanti deceduti per tutte le cause durante il periodo di follow up. Su un totale di 205 coppie di casi e controlli sono stati misurati i biomarcatori circolanti appartenenti a differenti domini patologici, selezionati come potenziali indicatori di specifici endofenotipi di multimorbilità e di disregolazione fisiopatologica (30).

Le fasi successive del progetto permetteranno di identificare un pannello di biomarcatori che, da solo o in combinazione con altre covariate, possa avere valore prognostico per i diversi pattern omogenei di multimorbilità negli anziani, con l'obiettivo di migliorare la stratificazione del rischio e prevenire o ridurre gli esiti avversi per la salute. I risultati attesi potranno facilitare la prognosi negli anziani con multimorbilità, supportare il processo decisionale clinico, favorire interventi personalizzati e migliorare la comprensione delle vie fisiopatologiche multifattoriali che collegano l'invecchiamento allo sviluppo e alla progressione di più malattie croniche (28).

Discussione e conclusioni

In un contesto di continuo avanzamento tecnologico e scientifico, la conservazione a lungo termine dei campioni biologici assume un ruolo fondamentale per la ricerca traslazionale. In questo scenario, le bio-risorse del Progetto CUORE, conservate presso l'ISS, afferenti a campioni rappresentativi della popolazione adulta italiana, integrate con dati clinico-epidemiologici e di follow up, costituiscono un'infrastruttura nazionale strategica, in grado di supportare l'attivazione di studi attuali e futuri sulle MCNT.

La raccolta dei campioni è nata per lo studio dei fattori di rischio cardiovascolare e più recentemente delle MCNT. Le bio-risorse sono state impiegate sia a fini descrittivi e di sorveglianza epidemiologica, sia, grazie al lungo follow up longitudinale degli esiti di salute, per lo studio di biomarcatori associati alla previsione degli eventi cardiovascolari. Numerosi studi su biomarcatori di interesse cardiovascolare e metabolico ne hanno

dimostrato il valore predittivo nella stratificazione del rischio nella popolazione generale adulta, con importanti ricadute sulla medicina traslazionale e sulla prevenzione. Inoltre, la collaborazione con consorzi internazionali ha rafforzato la solidità dei risultati e la loro trasferibilità nella pratica clinica.

La raccolta di informazioni nell'ambito delle indagini del Progetto CUORE si è progressivamente ampliata fino a comprendere un ampio spettro di fattori di rischio per le MCNT. L'integrazione di dati clinici, ambientali e di stile di vita, ha permesso di approfondire le relazioni tra biomarcatori, fattori di rischio e MCNT, migliorando la ricostruzione dei determinanti complessi e dei meccanismi fisiopatologici ed eziologici. Ciò favorisce lo sviluppo di modelli predittivi sempre più accurati, con potenziali applicazioni nella medicina personalizzata, soprattutto nei contesti complessi dell'invecchiamento e della multimorbilità.

Quando è stata istituita la collezione di campioni biologici del Progetto CUORE, le iniziative di biobanking erano ancora in una fase iniziale di sviluppo. Nel panorama europeo attuale, la collezione del Progetto CUORE si colloca accanto ad altre importanti biobanche di popolazione, quali la FINRISK Biobank (Finlandia), la Tromsø Study Biobank (Norvegia), la UK Biobank (Regno Unito) e la CONSTANCES Biobank (Francia), grazie alla rappresentatività della popolazione, al numero di campioni raccolti e alla completezza della caratterizzazione clinico-epidemiologica.

A fronte dell'elevato potenziale di utilizzo del capitale biologico, la collezione nazionale di campioni biologici del Progetto CUORE, con le sue caratteristiche, consente di sostenere studi epidemiologici e traslazionali, di contribuire allo sviluppo della medicina personalizzata e di supportare politiche di prevenzione delle MCNT.

Ringraziamenti

Matilde Bocci, Claudia Meduri e Tiziana Grisetti (Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Dismetaboliche e dell'Invecchiamento, ISS) per il supporto fornito nella gestione degli aspetti burocratici e amministrativi connessi al popolamento, alla gestione e al mantenimento delle collezioni di campioni biologici afferenti al Progetto CUORE.

Citare come segue:

Dipol T, Lo Noce C, Buttari B, Profumo E, Marozzi B, Cardinale A, Damiano C, Morsilli O, Vannucchi S, Silano M, Palmieri L, Donfrancesco C. Le collezioni di campioni biologici del Progetto CUORE: una risorsa nazionale e trentennale per la ricerca epidemiologica e la medicina preventiva. *Boll Epidemiol Naz* 2026;7(2):11-18.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch* 2021;479(2):233-46. doi: 10.1007/s00428-021-03151-0
2. Lieb W, Strathmann EA, Röder C, Jacobs G, Gaede KI, Richter G, et al. Population-Based Biobanking. *Genes* 2024;15(1):66. doi: 10.3390/genes15010066
3. Penasa S, Tomasi M. The Italian Way for Research Biobanks After GDPR: Hybrid Normative Solutions to Balance the Protection of Individuals and Freedom of Research. In: Slokenberga S, Tzortzatos O, Reichel J (Ed.). *GDPR and Biobanking. Law, Governance and Technology Series*, vol 43, pag. 309-22. Cham: Springer International Publishing; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-49388-2_17
4. Roazzi P, Di Benedetto C, Bravo E, D'Agnolo G. Biobank Networking: The European Network Initiative and the Italian Participation. *Biopreserv Biobank* 2011;9(2):175-9. doi: 10.1089/bio.2011.0004
5. Bravo E, Napolitano M, Santoro F, Belardelli F, Federici A. The Italian Hub of Population Biobanks as a Potential Tool for Improving Public Health Stewardship. *Biopreserv Biobank* 2013;11(3):173-5. doi: 10.1089/bio.2012.0064
6. Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto Cuore. La biobanca di popolazione. 2025. www.cuore.iss.it/banca/; ultimo accesso 3/7/2026.
7. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(2 suppl):9-37. doi: 10.1177/2047487315589011
8. Margozzini P, Tolonen H, Bernabe-Ortiz A, Cuschieri S, Donfrancesco C, Palmieri L, et al. National health examination surveys; a source of critical data. *Bull World Health Organ* 2024;102(8):588-99. doi: 10.2471/BLT.24.291783
9. Marcozzi B, Lo Noce C, Di Leonardo A, Vannucchi S, Dipol T, Cardinale A, et al. Il monitoraggio dei fattori di rischio e degli stili di vita per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili: Health Examination Survey - Progetto CUORE. *Boll Epidemiol Naz* 2024;5(4):1-9. doi:10.53225/BEN_096
10. Donfrancesco C, Lo Noce C, Russo O, Minutoli D, Di Leonardo A, Profumo E, et al. Trend of salt intake measured by 24-h urine collection in the Italian adult population between the 2008 and 2018 CUORE project surveys. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31(3):802-13. doi: 10.1016/j.numecd.2020.10.017
11. Elliott P, Peakman TC; UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol* 2008;37(2):234-44. doi: 10.1093/ije/dym276
12. Donfrancesco C, Di Leonardo A, Lo Noce C, Buttari B, Profumo E, Vespasiano F, et al. Trends of blood pressure, raised blood pressure, hypertension and its control among Italian adults: CUORE Project cross-sectional health examination surveys 1998/2008/2018. *BMJ Open* 2022;12(11):e064270. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064270
13. Donfrancesco C, Profumo E, Lo Noce C, Minutoli D, Di Leonardo A, Buttari B, et al. Trends of overweight, obesity and anthropometric measurements among the adult population in Italy: The CUORE Project health examination surveys 1998, 2008, and 2018. *PLoS One* 2022;17(3):e0264778. doi: 10.1371/journal.pone.0264778
14. Donfrancesco C, Palleschi S, Palmieri L, Rossi B, Lo Noce C, Pannozzo F, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population: The MATISS Study. *PLoS One* 2013;8(10):e78475. doi: 10.1371/journal.pone.0078475
15. Welsh P, Sattar N. Vitamin D and chronic disease prevention. *BMJ* 2014;348:g2280. doi: 10.1136/bmj.g2280
16. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
17. Morsilli O, Guerriero R, Palmieri L, Lo Noce C, Zeller T, Blankenberg S, et al. Vitamin D Status in a Rural Italian Population. *Reports* 2022;5(1):1. doi: 10.3390/reports5010001
18. Oskarsson V, Eliasson M, Salomaa V, Reinikainen J, Männistö S, Palmieri L, et al. Influence of geographical latitude on vitamin D status: cross-sectional results from the BiomarCaRE consortium. *Br J Nutr* 2022;128(11):2208-18. doi: 10.1017/S0007114521005080
19. Szybiak-Skora W, Cyna W, Lacka K. New Insights in the Diagnostic Potential of Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG). *Clinical Approach. Biomedicines* 2025;13(5):1207. doi: 10.3390/biomedicines13051207
20. Buttari B, Riganò R, Palmieri L, Lo Noce C, Blankenberg S, Zeller T, et al. Sex Hormone-Binding Globulin and Its Association to Cardiovascular Risk Factors in an Italian Adult Population Cohort. *Reports*. 14 febbraio 2022;5(1):5. doi: 10.3390/reports5010005
21. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases:

- Pathophysiology and Treatment Perspectives. IJERPH 2023;20(18):6721. doi: 10.3390/ijerph20186721
22. Arnold N, Goßling A, Bay B, Weimann J, Blaum C, Brunner FJ, et al. Lipoprotein (a) and incident coronary heart disease in the community: impact of traditional cardiovascular risk factors. Eur J Prev Cardiol 2025;zwaf340. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf340
 23. Arnold N, Blaum C, Goßling A, Brunner FJ, Bay B, Ferrario MM, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project. Eur Heart J 2024;45(12):1043-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehad867
 24. Arnold N, Blaum C, Goßling A, Brunner FJ, Bay B, Zeller T, et al. Impact of Lipoprotein(a) Level on Low-Density Lipoprotein Cholesterol- or Apolipoprotein B-Related Risk of Coronary Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2024;84(2):165-77. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.050
 25. Oskarsson V, Salomaa V, Jousilahti P, Palmieri L, Donfrancesco C, Sans S, et al. Cardiovascular disease outcomes in relation to 25-hydroxyvitamin D and its seasonal variation: Results from the BiomarCaRE consortium. PLoS One 2025;20(4):e0319607. doi: 10.1371/journal.pone.0319607
 26. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. JAMA 2009;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619
 27. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
 28. Langenberg C, Hingorani AD, Whitty CJM. Biological and functional multimorbidity-from mechanisms to management. Nat Med 2023;29(7):1649-57. doi: 10.1038/s41591-023-02420-6
 29. Damiano C, Costanzo S, Marcozzi B, Panzera T, Donfrancesco C, Di Castelnuovo A, et al. Multimorbidity patterns and mortality in older adults: a two-cohort pooled analysis. Aging Clin Exp Res 2025;37(1):250. doi: 10.1007/s40520-025-03150-0
 30. Zazzara MB, Triolo F, Biscetti L, Paparazzo E, Fiorillo M, Vetrano DL, et al. Biomarkers of multimorbidity: A systematic review. Ageing Research Reviews 2025;112:102870. doi: 10.1016/j.arr.2025.102870