

# Esposoma: un nuovo modo di studiare le complesse relazioni tra Ambiente e Salute

A cura di: *Silvia Maritano Antonio d'Errico, Elena Isaevska, Chiara Moccia e Giovenale Moirano - Università di Torino – CPO Piemonte*

## Introduzione

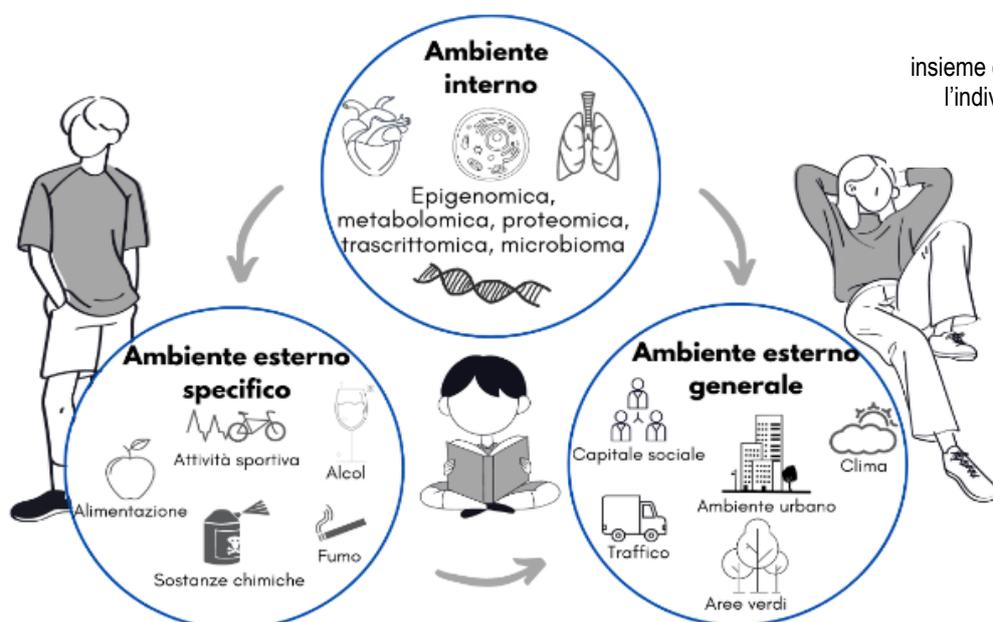
L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che l'eziologia del **24% circa delle patologie umane nel mondo sia attribuibile a fattori ambientali potenzialmente evitabili**. Tuttavia, quando si tratta di comprendere come queste esposizioni multiple agiscano nel tempo e di misurarne l'effetto sinergico, si riscontrano numerose difficoltà metodologiche che hanno fatto emergere la necessità di superare il classico approccio "un'esposizione - un esito".

In questo contesto si è delineato il concetto di **esposoma**, introdotto per la prima volta da Wild nel 2005, per indicare «la totalità delle esposizioni ambientali (non genetiche) a cui un individuo è esposto a partire dal concepimento in avanti». Il termine è stato coniato a immagine di quello di genoma, l'insieme del patrimonio genetico di un individuo, che proprio in quegli anni ha suscitato grande interesse nella comunità scientifica; si

pensi al Progetto Genoma Umano, completato nel 2000.

Dalla sua definizione, il concetto di esposoma è stato ripreso e arricchito e ha rappresentato uno stimolo nella comunità scientifica per iniziare a valutare in modo sistematico le esposizioni e il loro effetto complessivo sullo stato di salute.

Generalmente **l'esposoma viene declinato su tre domini (Figura 1): ambiente esterno generale, che include fattori come clima e urbanizzazione, misurabili a livello di popolazione; ambiente esterno specifico, come dieta o abitudine al fumo, misurabile a livello individuale con questionari, sensori ambientali o dosimetri personali; ambiente interno che include processi ormonali, infiammatori e molecolari, misurati nel loro insieme tramite metodiche "omiche" ad alta produttività, volte a descrivere in maniera globale l'insieme di molecole di un sistema biologico (es. proteoma, trascrittoma, metaboloma).**



**Figura 1.** Domini dell'esposoma: insieme dei fattori ambientali cui l'individuo è esposto durante l'intero corso della vita.

## Perché studiare l'esposoma?

L'approccio esposomico apre **nuove prospettive** per lo studio e la prevenzione di diverse patologie.

A differenza dell'approccio tradizionale all'epidemiologia ambientale, che si concentra quasi esclusivamente sulle esposizioni provenienti dall'ambiente esterno (inquinanti, agenti fisici ecc...), l'approccio esposomico **intende cogliere la totalità delle esposizioni**, prendendo quindi in considerazione anche le componenti relative all'**ambiente interno** (marcatori specifici di esposizione, profili genetici, epigenetici, metabolici, ecc.). La caratterizzazione e lo studio dell'ambiente interno sono di fondamentale importanza e permettono, tra le altre cose, di rilevare associazioni precedentemente sconosciute, migliorare la comprensione dell'eziologia delle malattie e identificare nuovi biomarcatori di esposizione.

Inoltre, nonostante la maggior parte degli studi di epidemiologia ambientale sia focalizzata sul testare un'ipotesi ben definita di relazione tra un **singolo fattore** ambientale e un **esito** di salute, solo poche patologie si sviluppano come conseguenza di una singola esposizione. La caratterizzazione dell'esposoma cerca di superare questo limite, integrando fattori di rischio distali (ambiente esterno) con fattori di rischio prossimali (ambiente interno), per studiarne le possibili interazioni e valutare possibili meccanismi causali nei confronti dei diversi esiti di salute.

## Acquisizione e analisi dei dati

Misurare l'esposoma rappresenta una grossa sfida. Le esposizioni infatti variano costantemente lungo il corso della vita, rendendo utile, se non necessario, adottare un approccio prospettico, tipico della **life-course epidemiology**: la branca dell'epidemiologia che valuta la relazione tra le esposizioni nei diversi periodi della vita con le traiettorie di salute. Gli studi di coorte longitudinali, in particolare le coorti di nuovi nati, forniscono un'opportunità unica per studiare esposizioni (che non potrebbero essere studiate in studi sperimentali) e traiettorie di salute a partire dalla nascita, e permettono la raccolta di dati individuali e campioni biologici in maniera prospettica e ripetuta nel tempo.

## APPROCCIO LIFE-COURSE



**Per misurare l'ambiente esterno**, in aggiunta ai metodi tradizionali di raccolta dei dati come i questionari, le coorti di oggi integrano dati provenienti da sensori di monitoraggio ambientale in combinazione a sistemi informativi geografici (GIS). In futuro, le tecnologie di geolocalizzazione, monitor portatili e software su smartphone o smartwatch potrebbero aiutare a misurare variabili ambientali mentre le persone si muovono nel tempo e nello spazio.

**Per studiare l'ambiente interno**, invece, vengono applicate tecniche "omiche" su campioni biologici: si tratta di *array* che estrapolano informazioni su centinaia di migliaia di marcatori epigenetici, metabolici, proteomici e microbiotici.

L'eterogeneità e la mole di informazioni ottenuta integrando strumenti differenti pone la ricerca di fronte alla complessità dei big data. Le difficoltà metodologiche che si incontrano, dovute ai forti livelli di correlazione presenti sia all'interno di uno stesso dominio di esposizione sia tra domini diversi, rendono poco efficienti i metodi statistici tradizionali e richiedono l'utilizzo di tecniche di analisi più adattive e robuste. Un valido aiuto per affrontare queste problematiche arriva dalle tecniche di apprendimento automatico o *machine learning techniques*, che permettono di riconoscere diversi pattern nei dati al fine di identificare associazioni e meccanismi biologici precedentemente sconosciuti.



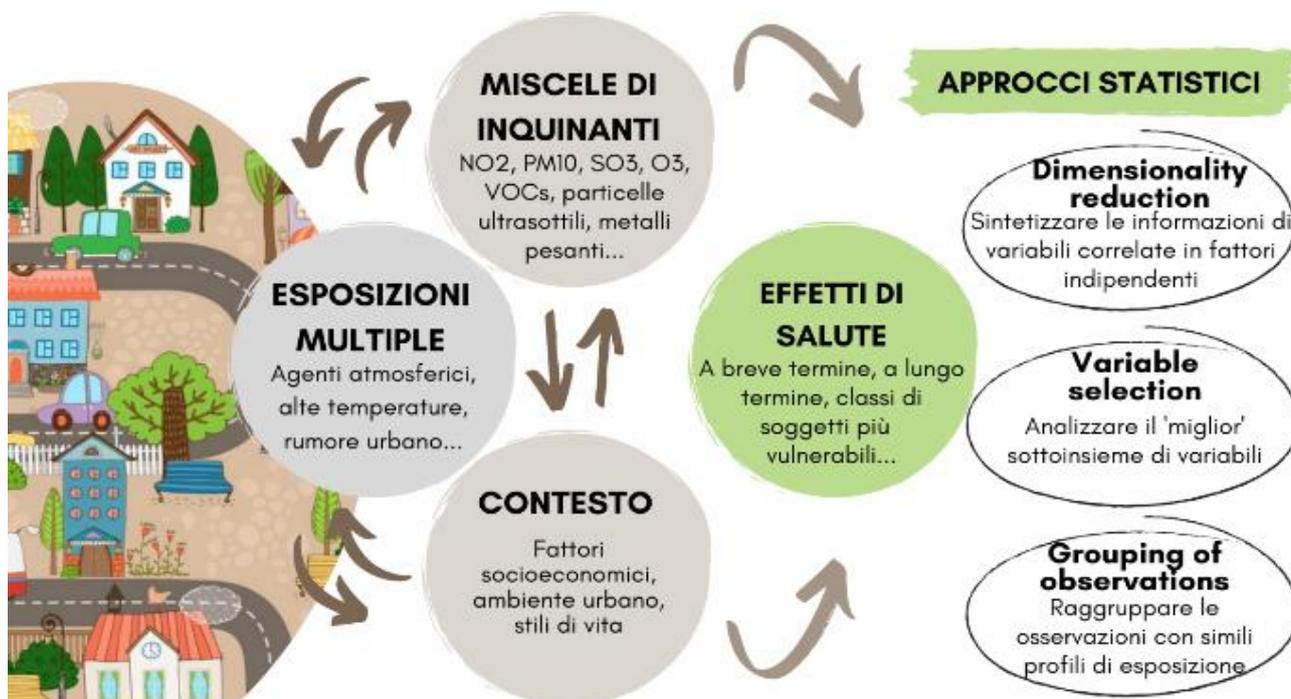
I metodi più utilizzati si dividono sostanzialmente in tre macrocategorie (**Figura 2**): *dimensionality reduction*, utili per ridurre e trasformare un numero di esposizioni correlate in un insieme più piccolo di fattori indipendenti, creando indicatori sintetici di esposizione; *variable selection*, il cui obiettivo è identificare il "miglior" sottoinsieme di esposizioni sulla base della loro struttura di correlazione o della loro relazione con l'esito; *grouping of observations*, utili per identificare gruppi di persone con lo stesso profilo di esposizione e gruppi potenzialmente più a rischio.

## Prospettive future e progetti in corso

Già nel 2014 Gary W. Miller, fondatore della nuova rivista scientifica *Exposome*, con il suo libro *The Exposome: A Primer* aveva apertamente riconosciuto l'Unione Europa come *leader* di ricerca internazionale sull'esposoma. L'Unione Europea infatti si era affermata già in precedenza con diversi progetti, focalizzati principalmente sulle esposizioni ambientali in gravidanza, età precoce e adolescenza. Tra di essi troviamo **EXPOsOMICS**,

un consorzio multi istituzionale per lo sviluppo di tecnologie portatili per il monitoraggio personale delle esposizioni, e **HELIX** (Human Early-Life Exposome), precursore del progetto **ATHLETE** (Advancing Tools for Human Early Life-course Exposome Research and Translation). A soli sei anni di distanza, sono stati finanziati dall'UE nove nuovi progetti sull'esposoma, consultabili sul sito [www.humanexposome.eu](http://www.humanexposome.eu). Oltre ad **ATHLETE**, precedentemente menzionato, tra essi troviamo: il progetto **EPHOR** (Exposome project for health and occupational research) che svilupperà metodi per caratterizzare l'esposoma lungo il corso della vita lavorativa, **EQUAL-LIFE** (Early environmental quality and life-course mental health effects) che testerà l'impatto dell'esposoma sulla salute e sullo sviluppo mentale dei bambini, ed **EXIMIOUS** (Mapping exposure-induced immune effects) che si occuperà dell'interazione tra l'esposoma e il sistema immunitario, concentrandosi sulle malattie autoimmuni.

Ciascuno di questi progetti aggiungerà moltissime informazioni alle conoscenze attuali, dando un contributo fondamentale alla comprensione e all'interpretazione dell'esposoma nella sua totalità.



**Figura 2.** Multiple esposizioni e approcci statistici. Riadattata da Stafoggia M et al; Statistical Approaches to Address Multi-Pollutant Mixtures and Multiple Exposures: the State of the Science. *Curr Environ Health Rep.* 2017

## key messages

- L'esposoma rappresenta l'insieme di tutte le esposizioni ambientali (non genetiche) cui un individuo è esposto a partire dal concepimento in avanti e si declina in tre domini: esterno generale, esterno specifico e interno.
- L'esposomica permette di superare il classico approccio epidemiologico "un'esposizione-un esito", integrando variabili relative all'ambiente interno ed esterno e studiandone le possibili interazioni.
- La misurazione delle diverse esposizioni richiede l'interazione di tecnologie innovative, specifiche per ogni dominio.
- L'analisi integrata di molteplici fattori derivanti dai differenti domini necessita di metodi adattivi e robusti per far fronte alla complessità dei big data.

## link utili

- Sito che raccoglie i progetti di ricerca sull'esposoma nel mondo:  
The Human Exposome Project  
<https://humanexposomeproject.com/international-exposome-research-centers/>
- Sito che raccoglie i progetti di ricerca sull'esposoma in Europa:  
European Human Exposome Network <https://www.humanexposome.eu/about/>
- Database di biomarcatori delle esposizioni ambientali curato e disponibile sul sito della IARC (International Agency for Research on Cancer): Exposome Explorer  
<http://exposome-explorer.iarc.fr/>
- *Exposome*, nuovo giornale, prima edizione nel marzo 2021 dedicato allo studio dell'esposomica <https://bit.ly/3vzk92E>
- Articolo generale di approfondimento <https://thorax.bmj.com/content/69/9/876>

## Bibliografia

1. Prüss-Üstün A et al. [Preventing disease through healthy environments. Towards an estimate of the environmental burden of disease](#). WHO, Geneva, 2006.
2. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. [Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 2005; 14\(8\): 1847-1850](#). doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.
3. Vrijheid M. The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. [Thorax 2014; 69\(9\): 876-878](#). doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204949.
4. Santos S, Maitre L, Warembourg C, Agier L, Richiardi L, Basagaña X et al. Applying the exposome concept in birth cohort research: a review of statistical approaches. [Eur J Epidemiol 2020; 35\(3\): 193-204](#).
5. Turner MC, Nieuwenhuijsen M, Anderson K, Balshaw D, Cui Y, Dunton G et al. Assessing the Exposome with External Measures: Commentary on the State of the Science and Research Recommendations. [Annu Rev Public Health 2017; 38: 215-239](#).
6. Betts KS. Characterizing exposomes: tools for measuring personal environmental exposures. [Environ Health Perspect 2012; 120\(4\): A158-63](#).
7. Dennis KK, Marder E, Balshaw DM, Cui Y, Lynes MA, Patti GJ et al. Biomonitoring in the Era of the Exposome. [Environ Health Perspect 2017; 125\(4\): 502-510](#).
8. Stafoggia M, Breitner S, Hampel R, Basagaña X. Statistical Approaches to Address Multi-Pollutant Mixtures and Multiple Exposures: the State of the Science. [Curr Environ Health Rep 2017; 4\(4\): 481-490](#). doi: 10.1007/s40572-017-0162-z.
9. Miller GW. [The exposome: A primer](#). Elsevier 2013.
10. [The European Human Exposome Network](#). January 2020.