

L'ESPOSOMICA, UN APPROCCIO INNOVATIVO ALLE ESPOSIZIONI

L'ESPOSOMICA È UN APPROCCIO OLISTICO E INNOVATIVO PER STUDIARE L'IMPATTO DEI DETERMINANTI AMBIENTALI SULLA SALUTE UMANA. È UN PROGETTO CHE RICHIEDE UNO SFORZO CONGIUNTO DI TUTTO IL MONDO SCIENTIFICO, A LIVELLO INTERNAZIONALE. PARTICOLAMENTE SIGNIFICATIVO È LO STUDIO DELLE COORTI DI NUOVI NATI.

È ormai assodato che il contesto in cui un individuo si sviluppa abbia conseguenze sulla sua salute. Tuttavia, la comprensione dei complessi meccanismi con cui questo accade è tutt'altro che scontata.

Il *Global burden of disease* riporta che circa il 25% delle morti nel mondo sono attribuibili a poche esposizioni ambientali quali inquinamento atmosferico, fumo attivo e passivo e dieta [1]. Tuttavia, nonostante la conoscenza dei principali determinanti di salute sia aumentata sensibilmente negli ultimi decenni, l'eziologia della maggior parte delle patologie croniche non è stata ancora completamente compresa. Ciò è dovuto principalmente alle difficoltà metodologiche riscontrate nel capire come agiscono le multiple esposizioni ambientali nel tempo e nel misurare il loro effetto sinergico: risulta necessario, dunque, superare il classico approccio un'esposizione/un esito.

Proprio in questo contesto si è delineato il concetto di *esposoma* [2], introdotto per la prima volta da Wild nel 2005, per indicare "la totalità delle esposizioni ambientali (quindi non genetiche) a cui un individuo è esposto a partire dal concepimento in avanti".

Il termine è stato coniato in riferimento a quello di genoma, l'insieme del patrimonio genetico di un individuo, che proprio in quegli anni stava suscitando grande interesse nella comunità scientifica; si pensi al Progetto Genoma umano, completato nel 2000.

Generalmente il concetto di esposoma classifica le esposizioni ambientali in tre macro-domini:

- 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, come 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) [3,4].

Il concetto di esposoma ha rappresentato uno stimolo nella comunità scientifica per iniziare a valutare in modo sistematico le esposizioni appartenenti ai tre domini, e il loro effetto complessivo sullo stato di salute dell'individuo. Lo studio della struttura dell'esposoma e della sua relazione con gli esiti di salute, tuttavia, rappresenta una vera e propria sfida. Ad esempio, l'eterogeneità e la mole di informazioni da raccogliere richiede l'integrazione di diversi strumenti di *exposure assessment*. Una volta ottenuti i dati, inoltre, si incontrano non

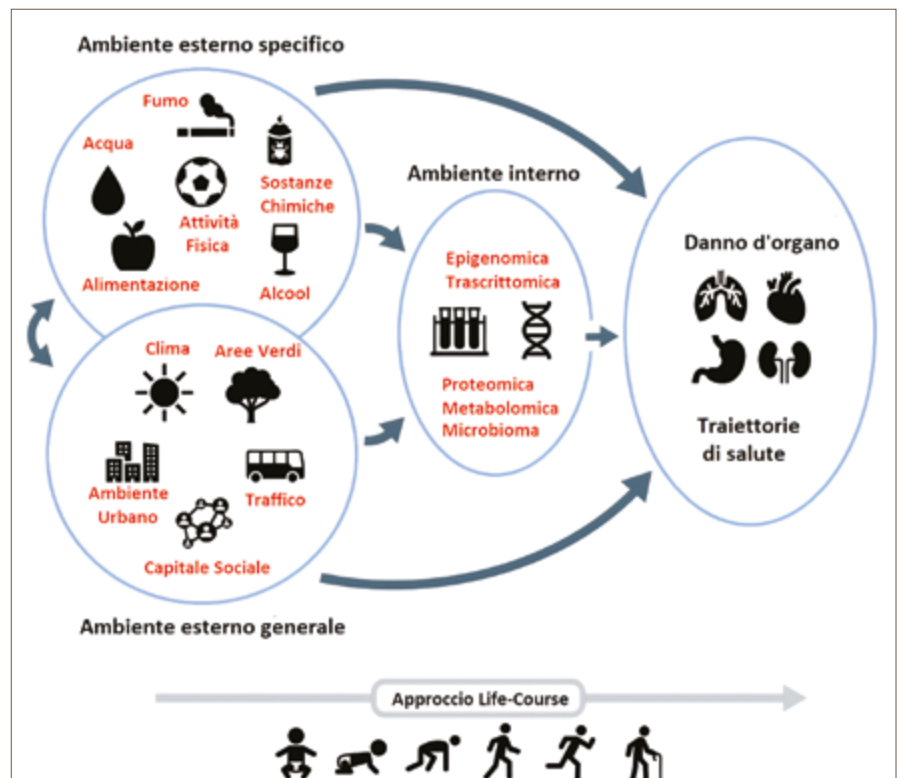


FIG. 1 ESPOSOMA
Rappresentazione schematica dell'esposoma. Figura adattata a partire da Vrijheid, 2014 [3].

poche difficoltà metodologiche. I dati raccolti, spesso di elevate dimensioni, presentano alti livelli di complessità e di correlazione, richiedendo l'utilizzo di tecniche di analisi più adattive e robuste rispetto ai metodi statistici tradizionali per riuscire a estrapolare risultati informativi [7,8]. Gli strumenti chiave per affrontare queste problematiche sono le tecniche di apprendimento automatico (tecniche di *machine learning*) utilizzate congiuntamente a metodi di inferenza causale per interpretare i risultati, utili a orientare future politiche di prevenzione e promozione alla salute.

Un'altra grossa sfida dovuta alla visione olistica dell'approccio esposomico, volto a caratterizzare "la totalità delle esposizioni", è determinata dalla variabilità delle diverse esposizioni ambientali lungo il corso della vita di un individuo. Per considerare la natura dinamica delle esposizioni, risulta utile, se non necessario, adottare un approccio prospettico, tipico della *life-course epidemiology*, la branca dell'epidemiologia che valuta la relazione tra le esposizioni dei diversi periodi della vita con le traiettorie di salute [5]. Gli studi di coorte longitudinali rappresentano un contesto ottimale per applicare il paradigma dell'esposomica; tra questi, particolarmente importanti sono gli studi di coorte di nuovi nati. Questi studi arruolano i soggetti precocemente, spesso già durante la gravidanza, permettendo la raccolta di dati individuali e campioni biologici in maniera prospettica e ripetuta nel tempo. Le coorti di nuovi nati permettono quindi di misurare l'esposoma in un periodo particolarmente importante per lo sviluppo dell'organismo e di valutare i suoi effetti sulle traiettorie di salute nel tempo, durante il corso nella vita [6].

A oggi in Europa sono attive diverse realtà che si occupano di studiare il rapporto tra esposoma e salute umana, facendo spesso riferimento a coorti di nuovi nati. Recentemente è stata istituita la *European Human Exposome Network* (www.humanexposome.eu) che raccoglie numerosi progetti, tra cui Athlete (*Advancing tools for human early lifecourse exposome research and translation*) che unisce 15 coorti di nuovi nati in Europa con l'obiettivo di creare una *toolbox* per un'ottimale valutazione delle molteplici esposizioni. Proprio all'interno del progetto Athlete si inseriscono due importanti coorti di nuovi nati italiane: Ninfea (www.progettoninfea.it) e Piccolipiù (www.piccolipiù.it). Entrambe le coorti, avendo raccolto campioni biologici, sono in grado di identificare



meccanismi genetici ed epigenetici che potrebbero mediare l'associazione tra esposizioni precoci ed esiti di salute. Ad esempio, si è recentemente documentato che l'esposizione prenatale a inquinamento atmosferico sia associata a un'alterazione di diversi marcatori molecolari, alla perdita globale di metilazione e ad alcune alterazioni epigenetiche di specifici geni coinvolti nella crescita fetale e nella risposta allo stress ossidativo [9].

La comunità scientifica sta incominciando a capire come rispondere alle sfide poste dall'esposomica,

utilizzando un approccio multidisciplinare come quello sostenuto dalla rete Rias. Certo è che uno studio più dettagliato della relazione tra esposizioni ambientali e salute acquisirà una sempre maggiore importanza nel comprendere l'eziologia di molte patologie e diventerà fondamentale nell'orientare le future iniziative di prevenzione, soprattutto nei numerosi casi laddove danno ambientale e danno alla salute si incontrano.

Silvia Maritano, Giovenale Moirano, Chiara Moccia, Elena Isaevska

Università di Torino

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Prüss-Ustün A., Wolf J., Corvalán C., Neville T., Bos R., Neira M., 2017, "Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health", *J Public Health*, 39(3):464-475. doi: 10.1093/pubmed/fdw085.
- [2] Wild C.P., 2005, "Complementing the genome with an 'exposome': the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology", *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 14(8), 1847-1850. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>.
- [3] Vrijheid M., 2014, "The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health", *Thorax*, 69(9), 876-878. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204949>.
- [4] Wild C.P., 2012, "The exposome: from concept to utility", *International journal of epidemiology*, 41(1), 24-32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>.
- [5] Kuh D., Ben-Shlomo Y., Lynch J., Hallqvist J., Power C., 2003, "Life course epidemiology", *Journal of epidemiology and community health*, 57(10), 778-783. <https://doi.org/10.1136/jech.57.10.778>.
- [6] Santos S., Maitre L., Warembourg C., Agier L., Richiardi L., Basagaña X., Vrijheid M., 2020, "Applying the exposome concept in birth cohort research: a review of statistical approaches", *Eur J Epidemiol*, 35: 193-204.
- [7] Vineis P., Robinson O., Chadeau-Hyam M., Dehghan A., Mudway I., Dagnino S., 2020, "What is new in the exposome?", *Environment international*, 143, 105887.
- [8] Pearl J., 2019, "The seven tools of causal inference, with reflections on machine learning", *Commun.*, 62 (3):54-60. doi: 10.1145/3241036
- [9] Isaevska E., Moccia C., Asta F., Cibella F., Gagliardi L., Ronfani L., Rusconi F., Stazi M.A., Richiardi L., 2021, "Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the Dna methylome and telomere length in children: A systematic review", *Environmental research*, 193, 110504. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110504>