

Matteo Paganelli, Giuseppe De Palma, Pietro Apostoli

## **Esposoma: da intuizione a linea di ricerca obbligata nelle Scienze Mediche Occupazionali e Ambientali**

Dipartimento Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Università degli Studi di Brescia

**RIASSUNTO.** La decodifica del genoma umano ha permesso non solo l'acquisizione di importanti conoscenze sul nostro patrimonio genetico, ma ha soprattutto comportato una svolta metodologica: con la genomica infatti nascono le "omics", un nuovo modo di produrre sapere scientifico a partire da raccolte di dati sistematici ed organizzati (database) di dimensioni sempre maggiori. L'esposomica rappresenta un'applicazione di questo metodo allo studio delle esposizioni ambientali ed occupazionali: l'obiettivo è idealmente la decodifica delle molteplici esposizioni a cui un individuo è sottoposto, da mettere in relazione con altri "omics" (trascrittomica, proteomica, epigenomica) per meglio interpretare eventuali effetti sulla salute umana. Dalla formulazione dell'idea di esposoma, nei primi anni 2000, si avanza oggi verso la sua formalizzazione mediante studi promossi e condotti da prestigiosi centri di ricerca europei. La Medicina del Lavoro si propone quale protagonista per lo sviluppo dell'esposomica con un duplice ruolo di indirizzo: di metodo e di contenuto; il Medico del Lavoro conosce infatti come qualificare e quantificare le esposizioni: le tecniche proprie dell'igiene industriale, della psicologia del lavoro dell'ergonomia possono essere opportunamente adattate per un utilizzo che superi gli stretti confini del mondo del lavoro; possiede inoltre la conoscenza specialistica dei contesti espositivi occupazionali, dei rischi specifici e delle patologie che possono essere messe in relazione con le esposizioni.

**Parole chiave:** esposomica, Medicina del Lavoro e dell'Ambiente.

**ABSTRACT.** *EXPOSOME: FROM AN INTUITION TO A MANDATORY RESEARCH FIELD IN OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL MEDICINE. As Genomics aims at the collective characterization and quantification of genes, exposomics refers to the totality of lifetime environmental exposures, consisting in a novel approach to studying the role of the environment in human disease. The aim is to assess all human environmental and occupational exposures in order to better understand their contribution to human diseases. The "omics" revolution in fact mostly regards the underlying method: scientific knowledge is expected to come from the analysis of increasingly extensive databases. The primary focus is on air pollution and water contaminants, but all the determinants of human exposure are conceptually part of the idea of exposome, including physical and psychological factors. Using 'omic' techniques the collected exposure data can be linked to biochemical and molecular changes in our body. Since the first formulation of the idea itself of Exposome many efforts have been made to translate the concept into research, in particular two important studies have been started in Europe. We herein suggest that Occupational Medicine could be a precious contributor to the growth of exposure science also in its omic side thanks to the methods and to the knowledges part of our background.*

**Key words:** *exposomics, Occupational and Environmental Medicine.*

### **Introduzione**

Con il termine "Esposoma" si intende l'intero insieme delle esposizioni ambientali che caratterizzano il corso della vita, dallo stadio embrionale in avanti. Il termine è stato coniato nel 2005 e origina da un'idea di Christopher Wild, attuale direttore dell'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) in seno all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (1).

Lo sviluppo dell'idea di esposoma nasce per richiamare l'attenzione della comunità scientifica sull'importanza dello studio delle esposizioni ambientali ed occupazionali all'indomani della decodifica del genoma umano valorizzando così lo studio dell'esposizione nell'era delle "omics" (2).

Lo studio dei fattori genetici che predispongono allo sviluppo di patologie multifattoriali ha di fatto relegato in secondo piano l'analisi delle componenti ambientali nel loro sviluppo. Da qui è derivata la necessità, per chi si occupa di interazione tra organismo ed ambiente, di costruire un nuovo modello che, in analogia con quanto raggiunto dalla genomica, tracciasse la strada verso la decodifica di una mappa completa delle esposizioni ambientali ed occupazionali che caratterizzano la vita di un individuo.

Tra le esposizioni meglio studiate e caratterizzate vi sono senza dubbio quelle avvenute negli ambienti di lavoro: è tipico (e logico) infatti che in ambito occupazionale le esposizioni siano maggiori per intensità e durata; sono inoltre spesso più facilmente identificabili in quanto gli agenti nocivi costituiscono nella maggior parte dei casi materia prima, intermedio di lavorazione, sottoprodotto o mezzo di trasformazione impiegato nel processo produttivo.

La Medicina del Lavoro per questo motivo ha spesso costituito un vero e proprio avamposto della ricerca tossicologica potendo avvalersi di un osservatorio privilegiato. Tutt'oggi lo studio della tossicodinamica di numerose sostanze è basato su lavori condotti in coorti occupazionali i cui dati vengono utilizzati anche per derivare indirettamente stime degli effetti "a basse dosi" quali si ipotizzano nella popolazione generale.

Il ruolo pionieristico che la Medicina del Lavoro e la Tossicologia Occupazionale hanno sempre svolto nello studio delle esposizioni rende la nostra disciplina protagonista "naturale" del nuovo approccio esposomico.

La partecipazione alla costruzione dell'esposoma è per la Medicina del lavoro un obbligo dettato dalla storia della disciplina e dalla consapevolezza del ruolo da rivestire nel panorama scientifico; è inoltre, per chi già si è accinto all'impresa, una necessità.

### Omic: una questione di metodo

Con il suffisso "omico" ci si riferisce allo studio di una materia con approccio olistico: la genomica, prima tra le scienze a svilupparsi secondo il nuovo paradigma, si distingue dalla genetica in quanto studio dell'intero patrimonio genetico umano, nel suo insieme, (il genoma appunto) e non di singoli geni. Per traslazione, le discendenti trascrittomiche, proteomiche e metabolomiche condividono con "l'omica madre" questo approccio che si differenzia dall'approccio tradizionale alle scienze "logiche".

L'approccio "omico" è per definizione agnostico o "top-down": non parte da ipotesi di relazione fattore di rischio-malattia muovendosi sperimentalmente verso la dimostrazione o "falsificazione" (in senso popperiano) delle stesse; si comincia dai risultati, solo dopo la "cieca" raccolta di dati che vengono messi statisticamente in relazione tra loro (3).

La raccolta di dati non è guidata da criteri definiti a priori e orientati a verificare le ipotesi del ricercatore. Le scienze omiche si muovono infatti *ex post*. Se l'approccio tradizionale del ricercatore è quello dell'esploratore che, muovendosi al buio, punta una torcia nella direzione nella quale ritiene di poter scoprire qualcosa, il metodo omico comporta invece l'illuminazione "a giorno" del campo di esplorazione. Il lavoro del ricercatore al tempo delle omiche cambia perché cambiano le dimensioni del campo di ricerca: da singoli percorsi rettilinei (il fascio della torcia) alle tre dimensioni (o più?) dello spazio.

Il primo ad indicare i limiti dell'approccio omico allo studio delle esposizioni è lo stesso Wild che scrive, a proposito dei progressi del sapere scientifico ottenibili grazie all'approccio esposomico, che "le cose potrebbero peggiorare prima di migliorare": la raccolta di imponenti messi di dati di esposizione infatti potrebbe disorientare ricercatori non dotati di adeguati strumenti statistici ed informatici per elaborarli. Ciò che va precisato infatti è che le omics non derivano da una nuova corrente epistemologica, ma prima di tutto dalla possibilità tecnica di raccogliere enormi quantità di dati a costi progressivamente inferiori e dalla disponibilità di software statistici dotati di sufficiente potenza per elaborare database enormi.

### Anatomia dell'esposoma

Lo sviluppo omico della scienza dell'esposizione ha per obiettivo l'acquisizione di tutti i dati riguardanti il panorama espositivo di un essere umano dal concepimento alla morte. L'esposoma si compone di tre macro-categorie che Wild ha individuato a seconda delle differenti modalità con cui le esposizioni si verificano: con "**esposoma interno**" si comprende l'esposizione al "*milieu interieur*" (di Bernardiana memoria) cioè a tutti quei processi interni all'organismo quali il metabolismo, gli ormoni circolanti, la struttura fisica, la flora batterica endogena, il livello di attività fisica, l'infiammazione, la perossidazione lipidica,

lo stress ossidativo e l'invecchiamento. L'"**esposoma esterno specifico**" include fattori quali radiazioni ionizzanti, agenti infettivi, contaminanti chimici, farmaci e tutte le esposizioni che si verificano sul luogo di lavoro, dieta e stile di vita. L'**esposoma esterno generale** include in senso più ampio le influenze sociali, economiche e psicologiche sull'individuo (2).

Tra le macrocategorie individuate, l'esposoma esterno specifico rappresenta sicuramente quella di maggiore interesse in quanto costituisce il cuore dell'esposoma; è infatti composta da vere e proprie esposizioni ad agenti esterni (a differenza dell'esposoma interno): l'esposoma occupazionale costituisce una delle sue componenti fondamentali; l'ambiente di lavoro infatti costituisce fonte primaria di esposizione ad agenti chimici e fisici, generalmente presenti in quantità/concentrazioni maggiori rispetto agli altri ambienti di vita. L'esposoma occupazionale inoltre è la parte delle "eliche espositive" probabilmente più studiata già in epoca pre-esposomica e dalla quale quindi è importante che si parta, per poi proseguire con lo stesso metodo, alla definizione di tutte le altre esposizioni. È poi l'unica componente ad essere oggetto di interesse di una disciplina specialistica medica; la Medicina del Lavoro, appunto.

### Dalla teoria alla ricerca applicata

I principali progetti di ricerca attualmente in corso di svolgimento che hanno sancito il passaggio dalla fase di definizione teorica dell'esposoma all'inizio della sua decodifica sono entrambi condotti con il sostegno dell'Unione Europea che ha avviato gli studi "Exposomics" e "Helix".

Exposomics è condotto sotto l'egida dell'Imperial College di Londra ed ha il disegno di uno studio prospettico: comprende in realtà coorti arruolate da 12 studi già precedentemente in corso di svolgimento in Europa e muove alla decodifica delle "eliche espositive" e in particolare dei "loci" relativi agli inquinanti di aria ed acqua. Tra gli studi "inclusi" vi sono studi sperimentali condotti su soggetti selezionati (ad esempio lo studio "Oxford street" condotto su volontari sani e affetti da patologie cardio-respiratorie che vengono esposti ad una strada di Londra particolarmente inquinata e lo studio "PISCINA" che valuta l'esposizione a sottoprodotti di disinfezione da cloro in nuotatori assidui), studi di coorte materno-infantili (5 studi), e studi di coorte su soggetti adulti. Exposomics riunisce i soggetti parte degli studi inclusi rivalutando i campioni biologici raccolti in precedenza e raccogliendone di nuovi per la misura dei parametri relativi all'esposoma interno; provvede inoltre ad una misura diretta delle esposizioni in sottogruppi di soggetti provenienti da ciascuno studio mediante dotazione di dispositivi portatili di misura degli inquinanti aerodispersi e georeferenziazione per la misura "indiretta" mediante strumenti satellitari o accoppiando i dati provenienti dai più vicini campionatori fissi ambientali (4).

Lo studio Helix (Human Early-Life Exposome) ha l'obiettivo di definire l'esposoma perinatale ed infantile attraverso lo studio di fattori quali contaminanti di cibo ed acque, prodotti di consumo ed inquinamento dell'aria in-

door e outdoor, rumore, urbanizzazione e radiazioni ultraviolette da mettere in relazione con l'esposoma interno, studiato attraverso biomarcatori ematici. Anche in questo caso i ricercatori muovono dalla armonizzazione e rivalutazione di sei coorti già oggetto di studio: un totale di 32.000 coppie madre-figlio diviene oggetto di rivalutazione dei dati già raccolti; un subset di 1.200 coppie madre-figlio vengono invece valutate mediante diretta misurazione dei parametri espositivi ed esecuzione di nuovi prelievi di matrici biologiche (5).

La ricerca del termine "exposome" sul principale motore di ricerca per pubblicazioni biomediche dà luogo a più di 200 risultati; accanto ai principali ed ambiziosi studi prospettici infatti sono molti i ricercatori che si dedicano all'esposomica: i lavori che si incontrano vanno dai numerosi articoli di definizione teorica di esposoma alla descrizione del nuovo database della IARC "exposome explorer" che raccoglie in forma di schede di semplice consultazione dati relativi a centinaia di biomarcatori (di xenobiotici ambientali ed occupazionali) misurabili su diverse matrici biologiche, frutto di un'accurata revisione di letteratura (6). Alcuni articoli auspicano l'applicazione della ricerca esposomica allo studio singole patologie: dalla nefrolitiasi (7) all'asma bronchiale alle malattie infiammatorie croniche intestinali (8).

Si distinguono per qualità alcuni studi di metodo, che individuano vie pratiche allo studio dell'esposomica: dall'applicazione e affinamento di metodiche di analisi biochimiche esistenti allo studio di nuove matrici; tra questi lavori emergono i lavori di Arora, del Mount Sinai Hospital di New York (U.S.A) che studia la dentina quale matrice crono-topica (a diversa sede corrisponde un diverso momento di deposito di una sostanza) per lo studio dell'esposoma prenatale ed infantile (9).

Accanto a lavori di sicuro rigore, la ricerca bibliografica sull'argomento lascia emergere diversi studi che contengono riferimenti esposomici nel titolo o tra le parole chiave, ma che di esposomico hanno solo un "allure": si tratta infatti spesso di tradizionali studi caso-controllo o studi trasversali in cui la semplice valutazione di aspetti espositivi viene ricondotta, verosimilmente per motivi di mera promozione pubblicitaria all'approccio esposomico.

Per quanto riguarda l'Italia, con il progetto Occam-Occupational CAncer Monitoring (che peraltro non ha ambizioni "omiche"), siamo di fronte a modelli che concettualmente si avvicinano all'idea di decodifica dell'esposoma occupazionale, ma che mancano di un fattore fondamentale: la misura delle esposizioni (10).

Purtroppo altri importanti progetti italiani di verifica delle esposizioni ambientali e dei loro effetti hanno perso l'occasione di confrontarsi con la sfida costituita dall'effettuazione di misure dirette su matrici ambientali e biologiche; è il caso dello studio SENTIERI, acronimo di (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) condotto da un gruppo di ricercatori ed epidemiologi dell'Istituto Superiore di Sanità e della Sapienza di Roma: allo scopo di verificare eventuali relazioni tra esposizione ad inquinanti ambientali e salute dei residenti nelle aree circostanti siti di interesse nazionale la scelta dei ricercatori è infatti

caduta su uno studio di mortalità; tale approccio, pur sicuramente coerente con gli schemi dell'epidemiologia classica, non permette di stabilire alcuna relazione quantitativa (dose-risposta) tra gli inquinanti ambientali e gli effetti biologici; inoltre, considerando le popolazioni residenti in aree catalogate come inquinate come esposte "a priori" mostra scarsa considerazione per i molteplici fattori in grado di influenzare e modificare nel tempo la distribuzione/esposizione/assorbimento delle sostanze in esame (11).

### L'esposoma occupazionale

La Medicina del Lavoro può svolgere un ruolo prezioso nello sviluppo dell'esposomica: il contributo che la Disciplina può dare è infatti duplice, di metodo e di sostanza. Il contributo di metodo origina dalle competenze acquisite nello studio e nel monitoraggio nel tempo di popolazioni lavorative esposte alle *noxae* che caratterizzano l'esposoma esterno specifico lavorativo: il medico del lavoro conosce infatti i mezzi più efficaci ed efficienti per qualificare e quantificare le esposizioni. Le tecniche proprie della tossicologia industriale, dell'igiene industriale, della psicologia del lavoro dell'ergonomia possono essere opportunamente adattate per un utilizzo che superi gli stretti confini del mondo del lavoro. Oltre al metodo in senso stretto inoltre, dalla medicina del lavoro l'esposomica può utilmente mutuare la pratica. È propria infatti della medicina del lavoro la raccolta di dati di esposizione (monitoraggio ambientale e biologico), di indicatori biologici (di dose al bersaglio, di effetto, di suscettibilità etc.) in modo continuo e la messa in relazione dei dati. Tali attività, risultate fondamentali per lo sviluppo e l'impiego di valori guida (a partire dai valori di riferimento), possono facilmente trovare applicazione nella definizione del contesto espositivo anche in chiave "omica".

Il contributo "di sostanza" ovvero di contenuto può originare invece dalla conoscenza specialistica dei contesti espositivi occupazionali, dei rischi specifici e delle patologie note o biologicamente plausibili che possono essere messe in relazione con le esposizioni.

Un'idea di esposoma occupazionale è stata tracciata già nel 2007 dal gruppo francese di Laurie Faisandier: la proposta francese prende spunto dalla struttura del Registro Nazionale francese di Vigilanza e Prevenzione delle Malattie Professionali, un registro elettronico che alimenta un database che traccia, per ciascun soggetto, diagnosi di patologia ed alcuni dati occupazionali quali il settore lavorativo, la mansione e le esposizioni principali. Il limite principale di questo approccio risiede nella totale assenza (per il momento) di dati quantitativi di esposizione e di analisi di fattori di confondimento (esposizioni extralavorative); ha tuttavia il merito di proporre un modello per la costruzione di un database di esposomica occupazionale che, per avvicinarsi all'idea di Wilde, necessiterebbe di vedere sostituirsi all'elenco nominale delle esposizioni, una serie di valori ambientali e biologici derivanti da misure dirette (12).

La sfida che si pone alla ricerca in medicina del lavoro consiste nel fornire questo contributo alla lettura delle eliche espositive: si tratta di partecipare alla trasformazione

di modelli concettuali in database, fornendo laddove disponibili i dati di esposizione già raccolti (sono numerose le aziende che eseguono da anni nell'ambito dell'attività di valutazione dei rischi e sorveglianza sanitaria raccolta di dati ambientali e di indicatori biologici) ed indicando le strategie di ricerca più opportune in quei contesti lavorativi per i quali non vi siano dati già disponibili.

### Nature, nurture o “bad luck”?

Nel Gennaio 2015 la rivista Science ha pubblicato uno studio condotto da Tomasetti e Vogelstein nel quale veniva dimostrata la stretta relazione tra l'incidenza dei tumori ed il tasso di replicazione cellulare proprio del tessuto di origine: la conclusione degli autori era che solo un terzo circa delle mutazioni cancerogenetiche fosse attribuibile ad esposizioni ambientali o ad ereditarietà, e che la grande maggioranza delle neoplasie fosse dovuta a mutazioni casuali durante il processo di replicazione del DNA in cellule staminali normali (13,14). Lo studio ha avuto notevole risonanza e numerose sono state pubblicazioni correlate su riviste scientifiche, ma anche su giornali quotidiani che ne hanno ripreso e spesso travisato i contenuti producendone una (molto “fortunata”) vulgata che attribuiva allo studio la scoperta di un nuovo fondamentale agente cancerogeno: la sfortuna “bad luck”.

Senza dubbio il rigore dello studio e la plausibilità biologica dei risultati impongono di tenerne in considerazione le conclusioni, peraltro confermate da un nuovo, più ampio lavoro del Marzo 2017 in cui meglio si specifica l'intenzione degli autori di ricercare le cause della grande differenza di incidenza che esiste tra neoplasie a carico di tessuti differenti, piuttosto che indagare in assoluto l'eziologia del cancro (15).

La “sfortuna”, come ammesso dagli stessi Autori dei precitati studi, come la si intenda, non è da usare come freno alle ambizioni di chi intenda indagare i fattori cancerogeni evitabili (esposizioni). Il ruolo delle esposizioni ambientali peraltro, se conserviamo il modello evolutivistico come riferimento, è determinante fondamentale del tasso di replicazione dei tessuti, che non è verosimilmente una caratteristica “a priori” degli stessi: non possiamo fare a meno di considerare che la più plausibile ragione evolutivistica dell'accelerato ricambio cellulare degli epitelii, primi fra tutti quelli di rivestimento, risieda proprio nella loro funzione di barriera tra l'esterno (cute, epitelio bronchiale) o tra il contenuto luminale (es. colon) ed il “milieu interieur”. Affermare dunque che sia la “sfortuna” a determinare la maggiore facilità a sviluppare una neoplasia da parte di un epitelio (cute ed intestino primeggiano nella regressione pubblicata da Science) piuttosto che da parte dei connettivi (è il tessuto osseo il più “fortunato”) trascura l'ipotesi di grande plausibilità biologica che all'origine del maggiore tasso di replicazione di un tipo cellulare rispetto ad un altro vi sia proprio l'esposizione a quei fattori ambientali che, nel loro complesso oggi vogliamo chiamare esposoma.

L'applicazione dell'approccio “omico” alla scienza delle esposizioni risponde alla necessità di raggiungere un pari livello di organizzazione della conoscenza di quest'ultima rispetto alla genomica nello studio delle cause di malattie multifattoriali.

L'esposomica, come le altre scienze “omiche” non risponde alla necessità di verificare o falsificare nessuna ipotesi; non è ricerca rispondente al paradigma del metodo scientifico teorizzato da Popper (ipotesi, tesi, falsificazione) (16), ma spazia in un campo che pre-esiste alle ipotesi e, laddove vi sia il desiderio trovare un supporto epistemologico a questo approccio, lo si potrà piuttosto avere da Feyerabend che, pur avendo scritto il famoso “Contro il metodo” – scientifico s'intende – ci lascia con l'aforisma secondo il quale “anything goes”, sintesi dell'anarchismo epistemologico, che interpretiamo come “è positivo che la scienza proceda in ogni direzione”(17); (omics-included) (omics-comprese).

### Bibliografia

- 1) Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. (2005): 1847-1850.
- 2) Wild CP. The exposome: from concept to utility. International journal of epidemiology 41.1 (2012): 24-32.
- 3) Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology 21.1 (2011): 5-9.
- 4) Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, et al. The exposome in practice: design of the EXPOSOMICS project. International Journal of Hygiene and Environmental Health (2016).
- 5) Vrijheid M, Slama R, Robinson O, et al. The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. Environmental health perspectives 122.6 (2014): 535-544.
- 6) Neveu V, Moussy A, Rouaix H, et al. Exposome-Explorer: a manually-curated database on biomarkers of exposure to dietary and environmental factors. Nucleic Acids Research (2016)
- 7) Goldfarb DS. The exposome for kidney stones. Urolithiasis 44.1 (2016): 3-7.
- 8) Rogler G, Vavricka S. Exposome in IBD: recent insights in environmental factors that influence the onset and course of IBD. Inflammatory bowel diseases 21.2 (2015): 400-408.
- 9) Andra SS, Austin C, Arora M. The tooth exposome in children's health research. Current opinion in pediatrics 28.2 (2016): 221-227.
- 10) <http://www.occam.it/group/index.php>
- 11) Pirastu R, Ancona, C, Iavarone I, et al. Sentieri Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: evaluation of the epidemiological evidence. Epidemiol Prev 34.5-6 (2010): 1-96.
- 12) Faisandier L, Bonnetterre V, De Gaudemaris R, et al. Occupational exposome: A network-based approach for characterizing Occupational Health Problems. Journal of biomedical informatics 44.4 (2011): 545-552.
- 13) Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science 347.6217 (2015): 78-81.
- 14) Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. toxicological sciences (2013): kft251.
- 15) Tomasetti C, Lu L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science 355.6331 (2017): 1330-1334.
- 16) Winkler R. Popper and the Omics. Frontiers in plant science 7 (2016).
- 17) Feyerabend P. Against method. Verso, 1993.