



Informes Anticipando
EXPOSOMA





Informe Anticipando coordinado por:

Nicolás Olea

Exdirector científico del Instituto Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA. Catedrático del departamento de Radiología y Medicina Física en la Universidad de Granada y Facultativo Especialista en el Hospital Clínico de Granada.



Expertos colaboradores:

Maribel Casas

Investigadora principal en el departamento de Salud Infantil y Medio Ambiente del ISGlobal y miembro del comité ejecutivo de la cohorte de embarazo Infancia y Medio Ambiente (INMA).

Argelia Castaño

Directora del Centro Nacional de Sanidad Ambiental del Instituto de Salud Carlos III. Es asesora científica en la materia para la Organización Mundial de la Salud y pertenece al comité de dirección y lidera la "European HBM Platform" en la Iniciativa Europea de Biomonitorización Humana "HBM4EU".

Jaime Mendiola

Investigador del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Evaluador de proyectos del Plan Nacional Español de I+D+i y experto externo de la Comisión Europea para proyectos Horizonte 2020.

Martine Vrijheid

Colider el programa Infancia y Medio Ambiente. Es la investigadora principal del Proyecto INMA y actualmente, lidera el proyecto ATHLETE (Advancing Tools or Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation).



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12).

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez

Profesor de Investigación en Informática Biomédica en el Instituto de Salud Carlos III.

Nº de depósito legal: M-28605-2020

ISBN edición online: 978-84-09-25678-5

© 2020 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Con la colaboración de Ascendo Consulting Sanidad&Farma.

Contenidos

PRESENTACIÓN.....	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN.....	9
Exposoma.....	9
Exposiciones a factores no genéticos y ventanas de susceptibilidad	11
El estudio del exposoma	12
INICIATIVAS Y PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO DEL EXPOSOMA	15
EL EXPOSOMA Y SU IMPLICACIÓN EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD	17
Exposoma y su influencia en algunas patologías.....	17
• Enfermedades cardiovasculares.....	17
• Enfermedades oncológicas.....	18
• Enfermedades respiratorias	18
• Enfermedades endocrinas.....	19
El papel del exposoma en la medicina del futuro	19
• Medicina preventiva y salud pública	20
• Exposoma y salud laboral.....	20
• Medicina perinatal y reproductiva.....	20
• Envejecimiento saludable	21
RETOS.....	23
Retos asociados al estudio del exposoma	23
Retos relacionados con la traducción de los resultados derivados del estudio del exposoma en política o acciones clínicas.....	24
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	27





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro promovido por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común del conocimiento, así como a la difusión de los avances que se producen en la evolución de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) para colaborar a traer al presente la medicina del futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el [Dr. Ángel Carracedo](#), el [Dr. Joaquín Arenas](#), el [Dr. Pablo Lapunzina](#) y el [Dr. Fernando Martín](#). Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe, que versa sobre el exposoma y sus aplicaciones actuales y futuras, está coordinado por el [Dr. Nicolás Olea](#) y en su elaboración han participado como expertos: la [Dra. Maribel Casas](#), la [Dra. Argelia Castaño](#), el [Dr. Jaime Mendiola](#) y la [Dra. Martine Vrijheid](#).

El [Dr. Nicolás Olea](#) es Licenciado y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y experto universitario en Epidemiología. Destacan por su especialización y líneas de investigación en Salud y Medioambiente la disrupción endocrina, los cánceres hormono-dependientes y la carcinogénesis ambiental. Exdirector científico del Instituto Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, es Catedrático en el departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Facultativo Especialista en el Hospital Clínico de Granada. El Dr. Olea es Investigador del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) perteneciente al Instituto de Salud Carlos III. Ha participado en más de 30 proyectos, tanto nacionales como internacionales, de investigación destacando en 2014 el proyecto “Implementación de un sistema integral

de biomarcadores de exposición y efecto para la evaluación de la actividad hormonal”, en 2017 el proyecto “Nuevas estrategias en el estudio de la disrupción endocrina en la salud reproductiva masculina”; y actualmente el proyecto HBM4EU, Iniciativa Europea de Biomonitorización Humana del Programa Horizonte 2020. Ha publicado más de 285 artículos en revistas científicas internacionales. Es experto evaluador en el Comité SCENIHR (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*) sobre riesgos emergentes y participa en diferentes comisiones científicas tanto nacionales como internacionales.

La [Dra. Maribel Casas](#) es profesora asistente del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal). Es una de los siete investigadores principales del departamento de Salud Infantil y Medio Ambiente del mismo instituto y es miembro del comité ejecutivo de la cohorte de embarazo Infancia y Medio Ambiente (INMA). En 2013 recibió la beca postdoctoral Sara Borrell que le dio la oportunidad de trabajar durante un año como investigadora postdoctoral en el Departamento de Pediatría del Erasmus Medical Centre de Rotterdam. En 2016 recibió un contrato Miguel Servet. Su actividad investigadora se centra en los efectos de los contaminantes ambientales, en particular los químicos que alteran el sistema endocrino y en la salud respiratoria de los niños. Actualmente lidera varios proyectos nacionales y co-lidera un workpackage del proyecto OBERON, financiado por el proyecto Horizonte 2020 sobre los efectos en la salud de la exposición a los disruptores endocrinos. Durante los últimos 10 años, ha estado trabajando en varios proyectos del Programa Marco Europeo con el objetivo de coordinar cohortes de nacimiento europeas y establecer una red de investigación en este campo. También ha desempeñado un papel importante en el proyecto europeo HELIX (Building the Early-Life Exposome), y actualmente participa en el nuevo

proyecto financiado por la Comisión Europea ATHLETE (Advancing Tools for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation).

La **Dra. Argelia Castaño** es profesora de Investigación y directora del Centro Nacional de Sanidad Ambiental del Instituto de Salud Carlos III. Cuenta con más de 35 años de experiencia en toxicología ambiental. Responsable desde 2007 de las actividades de biomonitorización humana (HBM) a escala nacional. Participó como experta en la elaboración del Plan de Acción Europeo de Medioambiente y Salud 2004-2010. Es asesora científica en la materia para la Organización Mundial de la Salud. En la actualidad pertenece al comité de dirección y lidera la “European HBM Platform” en la Iniciativa Europea de Biomonitorización Humana “HBM4EU” del programa Horizonte 2020. Ha coordinado el 1º programa europeo de Aseguramiento y Control de la Calidad de laboratorios de análisis de muestras humanas, con la participación de laboratorios de 28 países. Ha sido miembro del Comité Científico Asesor del Centro Europeo de Validación de Métodos Alternativos al uso de animales (2002-2009), presidenta de la Red Española de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal (2003-2011) y desde 2014 ocupa el cargo de Presidenta de Honor.

El **Dr. Jaime Mendiola** es profesor titular de la Universidad de Murcia en el Área de Medicina Preventiva y Salud Pública del Departamento de Ciencias Socio-sanitarias. Licenciado en Biología (1999) y Máster en Reproducción Humana por la Universidad de Valencia (2000). Posteriormente, adquirió el Grado de Doctor por la Universidad Politécnica de Cartagena (2007) y cursó un Máster en Salud Pública en la Universidad de Murcia (2011). Ha realizado estancias posdoctorales y de investigación en el Centro de Epidemiología Reproductiva de la Universidad de Rochester (NY, EE. UU), el Departamento de Medicina Preventiva del Hospital Monte Sinaí de Nueva York (NY, EE. UU) o el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cambridge (Reino Unido), entre

otros. Presenta más de 70 publicaciones internacionales indexadas en repertorios de calidad contrastada (JCR), ha codirigido 13 tesis doctorales y participado en múltiples proyectos y contratos de investigación nacionales e internacionales. El Dr. Mendiola es Investigador del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, y del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), así como evaluador de proyectos del Plan Nacional Español de I+D+i y experto externo de la Comisión Europea para proyectos Horizonte 2020. Su actividad investigadora se centra en conocer los determinantes, factores de riesgo y preventivos, relacionados con las alteraciones de la salud reproductiva e infertilidad en mujeres y hombres.

La **Dra. Martine Vrijheid** es profesora asistente del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal). Además, en este mismo instituto colidera el programa Infancia y Medio Ambiente. Su área de investigación se centra en los efectos que tienen sobre la salud de los niños determinadas exposiciones ambientales, así como la afectación sobre su propio desarrollo. Es la investigadora principal del Proyecto INMA y ha participado y coordinado muchos otros proyectos europeos en el área de salud infantil, como, por ejemplo: LifeCycle, STOP, OBE-RON, EUCAN-Connect, HBM4EU, Geronimo, ENRIECO, MobiExpo, EUROCAT, etc. La Dra. Vrijheid lideró uno de los grandes proyectos EC FP7 surgidos del proyecto HELIX (Human Early Life Exposome) y CHICOS (Child Cohort Research Strategy for Europe). Actualmente, lidera el proyecto ATHLETE (Advancing Tools for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation) financiado por Horizonte 2020. A lo largo de su liderazgo en los diferentes proyectos, ha encabezado el impulso para recopilar de una forma más completa y mejor, los datos que derivan de múltiples exposiciones y diferentes resultados en salud durante períodos críticos en edades tempranas del desarrollo de un individuo. En concreto, en el Proyecto ATHLETE hará un seguimiento de este trabajo integrando un conjunto de cohortes europeas más grandes.



RESUMEN EJECUTIVO

Es bien sabido que, las características de los individuos son resultado de la combinación de sus genes y otros factores no genéticos y que tan solo un pequeño porcentaje de enfermedades se debe exclusivamente a causas genéticas. Con el objetivo de identificar y estudiar los elementos que componen el entorno, surgió el concepto del **exposoma**, definido como **todos aquellos factores no genéticos a los que un individuo está expuesto a lo largo de toda su vida y que condicionan el estado de salud o enfermedad**. Algunos factores que se incluyen dentro de esta categoría son los contaminantes ambientales, el ámbito socioeconómico, el entorno urbano, los agentes infecciosos o el de estilo de vida de cada individuo.

De la mano de los avances tecnológicos de medición y de análisis que se han producido en los últimos años, **el exposoma ha ido adquiriendo un mayor protagonismo en las investigaciones biomédicas con el objetivo de profundizar en las causas de las enfermedades**. De hecho, ha sido posible establecer relaciones causa-efecto entre factores no genéticos que componen el exposoma y patologías concretas, como puede ser la **exposición a la radiación UV solar y el desarrollo de melanoma** o la presencia de los conocidos como **disruptores endocrinos y su implicación en la desregulación hormonal** de los individuos, que pueden conducir a una gran variedad de patologías del desarrollo y de base hormonal o metabólica.

A pesar de estos avances, **el estudio del exposoma resulta muy complejo**. La diversidad y la cantidad de moléculas implicadas o agentes que lo componen o el hecho de que el exposoma es dinámico, es decir, va variando a lo largo del tiempo, son algunos de los aspectos que dificultan su estudio. Por esto, **el abordaje del estudio del exposoma debe seguir un enfoque multidisciplinar**, que se apoye y complemente en el conocimiento de otras disciplinas como la toxicología, la epidemiología, la medicina clínica, las ciencias ómicas y las ciencias de datos, entre otras.

Gracias a la integración de la información derivada de estas áreas, en el marco del estudio del exposoma, será posible la **identificación de biomarcadores de riesgo** para desarrollar algunas patologías asociados con ciertas exposiciones, el **diseño de iniciativas de prevención** de enfermedades concretas o la **formulación de recomendaciones** de hábitos saludables -dieta, ejercicio físico- tanto para grupos poblacionales como de forma individual.

Aunque **hoy en día la aplicación en la práctica clínica** de la información derivada del estudio del exposoma **se limita a casos muy concretos**, y se identifican grandes retos a los que se habrá de dar respuesta, es previsible que **esta información tan valiosa resulte fundamental en el diseño de acciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas en la medicina del futuro y una herramienta indispensable en las políticas de salud pública**.





INTRODUCCIÓN

EXPOSOMA

Un principio básico en biología es que el **fenotipo** (los rasgos o características que presentan los individuos) **resulta de la combinación del genotipo** (conjunto de genes) **y el entorno de cada individuo**.^{1,2} Es decir, la expresión de un mismo alelo^a de un gen en dos individuos no tendrá siempre el mismo resultado. Un ejemplo claro de esto son los gemelos homocigóticos, individuos genéticamente idénticos pero que presentan ciertas diferencias en sus características externas debido a la influencia de factores no genéticos de su entorno.²

El término **exposoma** fue acuñado por C. Wild en el año 2005 para hacer referencia a **aquellos factores ambientales** (entendidos en este contexto como aquellos **factores no genéticos**) **a los que un individuo está expuesto desde el periodo prenatal y que pueden condicionar el estado de salud o enfermedad**³ cuando tienen un impacto sobre su organismo.¹ El exposoma abarca no solo las exposiciones a factores estresores^b, sino que también incluye factores de muy diversa naturaleza y que

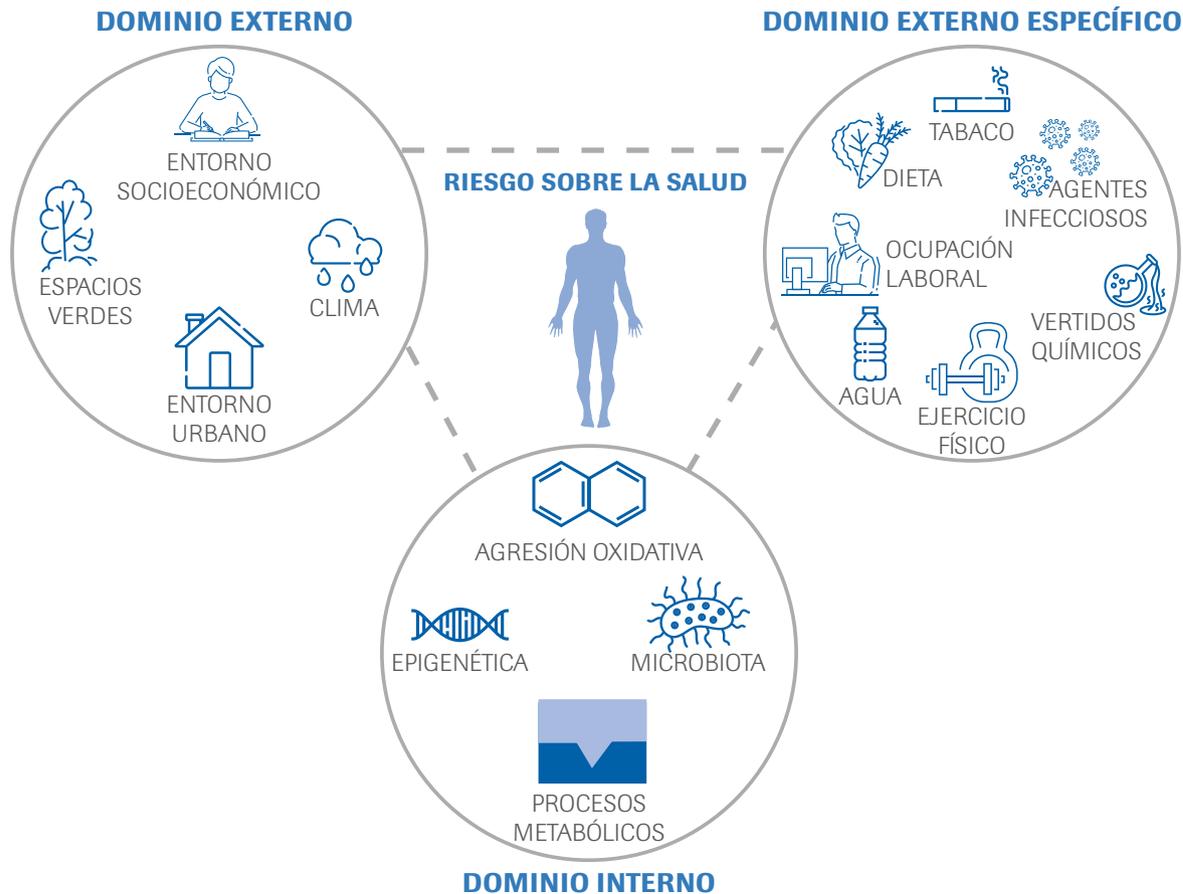
varían a lo largo del tiempo,⁴ como pueden ser aspectos socioeconómicos, agentes físicos y/o químicos, los hábitos de vida o el ecosistema que rodea a cada individuo.^{1,5}

Para facilitar su comprensión, el exposoma se puede definir a través de la descripción de **tres dominios de factores no genéticos** que se superponen e interaccionan entre sí: externo general, externo específico e interno (ver Figura 1). El dominio **externo general**, hace referencia a las influencias sociales, económicas y psicológicas como son el capital social, la educación, la situación financiera, el estrés psicológico y mental, el entorno urbano-rural o el clima. El dominio **externo específico**, incluye la radiación, los agentes infecciosos, los contaminantes químicos y ambientales, la dieta, factores de estilo de vida (por ejemplo, el consumo de tabaco o alcohol), la ocupación y las intervenciones médicas. Por último, el dominio **interno** comprende procesos internos del cuerpo tales como el metabolismo, las hormonas circulantes endógenas, la morfología corporal, la actividad física, la microbiota intestinal, la inflamación, la peroxidación lipídica, el estrés oxidativo y el envejecimiento.⁴

^a Los alelos son las variantes existentes de un gen que ocupan el mismo *locus* (localización) en los cromosomas homólogos de los individuos. Un individuo hereda dos alelos para cada gen, uno del padre y el otro de la madre. ^b Aquellos factores ambientales que tienen un efecto desfavorable sobre las funciones fisiológicas de un organismo que, si se mantienen en el tiempo, pueden conducir a situaciones dafinas o patológicas.



Figura 1. Dominios de factores no genéticos del exposoma. Adaptado del proyecto HELIX y (68).



El **exposoma** está definido por tres dominios no genéticos, los cuales se encuentran interrelacionados. La exposición a ciertos factores propios de cada uno de estos dominios o la combinación de varios factores influirá sobre la salud del individuo, pudiendo influir en la aparición de una enfermedad.

Para que los factores no genéticos tengan un impacto en la salud de las personas deben tener la capacidad de alterar la biología de los individuos en distintos niveles, como por ejemplo induciendo modificaciones a nivel epigenético^c, alterando la microbiota intestinal o interviniendo en procesos metabólicos y descompensando las rutas celulares normales, contribuyendo al desarrollo de enfermedades respiratorias^{1,6} o cardiovasculares,¹ entre otras. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un 24% de las enfermedades humanas a nivel mundial están relacionadas con factores no genéticos que podrían evitarse.⁷ Es por esto que en los últimos años ha habido un interés

creciente por parte de la comunidad científica en identificar y definir los factores no genéticos que pueden tener efectos sobre la salud y la forma compleja en que estos factores interactúan con el individuo, es decir, en el campo de la exposómica. Un ejemplo de esto es el proyecto *Global Burden of Disease*, que determinó que nueve millones de muertes al año, el 16% de las muertes a nivel mundial, están asociadas exclusivamente a la contaminación del aire, del agua y del suelo.⁸ Estos datos ponen de manifiesto la relevancia de identificar, entre otros, los determinantes ambientales de las enfermedades, con el objetivo de mejorar la salud de las personas.

^cConjunto de modificaciones genéticas reversibles del ADN o de las proteínas asociadas al ADN (como las histonas) que actúan como elementos funcionales de regulación de la expresión génica de una célula sin alterar la secuencia de su ADN. Se trata de modificaciones como la metilación de la secuencia de ADN, la acetilación de histonas o la expresión de microARNs (miRNAs), entre otras, que establecen qué se transcribe y qué no y, por tanto, el destino de la célula. La edad celular o la impronta genética son algunos ejemplos de los fenómenos determinados por las marcas epigenéticas.



Si bien es cierto que **el exposoma engloba factores que pueden tener tanto efectos beneficiosos como negativos para la salud** (como es el caso de la exposición solar, necesaria para la síntesis de vitamina D, pero que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel) a lo largo de este informe se hace referencia principalmente a los efectos perjudiciales del exposoma sobre la salud. Se profundizará en aquellos factores causantes o que aumentan el riesgo de padecer determinadas patologías, aunque también se mencionará algún ejemplo de cómo el exposoma puede contribuir a la salud. Dado que estos factores pueden intervenir en el desarrollo de ciertas patologías, **su estudio resultará clave en el desarrollo de acciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas individualizadas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión.**

EXPOSICIONES A FACTORES NO GENÉTICOS Y VENTANAS DE SUSCEPTIBILIDAD

El exposoma resulta **altamente complejo** no solo por la **enorme variabilidad en cuanto a la naturaleza de**

los factores no genéticos, sino que, a esto, se le suma el hecho de que **el exposoma es dinámico**, es decir, que **varía a lo largo del tiempo**.² Por otro lado, el **efecto de la exposición** a estos factores sobre el organismo dependerá de la **dosis/nivel, de la duración y del momento en el que se produce la exposición** (variabilidad intrapersonal en el efecto del exposoma). Además, el efecto de la exposición a un determinado factor **no será el mismo efecto en todos los individuos** (variabilidad interpersonal en el efecto del exposoma), por lo que **existirán grupos poblacionales más sensibles a determinados factores no genéticos**.

Cabe señalar que existen las denominadas **ventanas de susceptibilidad**, definidas como aquellos **períodos específicos a lo largo de la vida de un individuo en los que es especialmente susceptible a determinadas exposiciones**. Estas etapas están caracterizadas por diferentes eventos fisiológicos, moleculares, metabólicos y hormonales ligados, en muchos de los casos, al crecimiento. Así, pueden diferenciarse etapas (el período prenatal, la primera infancia, la pubertad, los años reproductivos y el periodo de gestación)^{4,9,10} desde el momento de la concepción hasta el final de la vida, en las que la exposición a determinados factores no genéticos tendrán unas implicaciones u otras en el individuo (ver Figura 2).⁹

Figura 2. Exposoma y ventanas de susceptibilidad. Adaptado de (9).



Para cada individuo, el exposoma varía a lo largo del tiempo por lo que para obtener el exposoma integral de un individuo sería necesaria la medición de las exposiciones a lo largo de toda su vida. Sin embargo, se han identificado etapas de la vida, denominadas ventanas de susceptibilidad (señaladas con un punto rojo en la imagen), en las que podrían realizarse evaluaciones de exposición que resultarían representativas a la hora de valorar el impacto de las diferentes exposiciones en el desarrollo del individuo y en la posibilidad de padecer ciertas enfermedades.

Un ejemplo de la relevancia de estas ventanas de susceptibilidad es la **exposición a factores no genéticos durante las primeras etapas de la vida que podrían alterar los hitos de desarrollo y madurez**, condicionando los eventos de etapas posteriores. De hecho, la exposición a determinados factores no genéticos en edades tempranas del desarrollo, podrían llegar a tener **consecuencias perjudiciales para la salud del individuo que condicionen el resto de su vida**. Es por esto que actualmente, la mayoría de los estudios se llevan a cabo en la etapa prenatal y postnatal, en los que se evalúa el efecto de ciertas exposiciones durante el embarazo y se realiza un seguimiento en edades tempranas del desarrollo, permitiendo el diseño e implementación de medidas preventivas en el futuro.

En esta línea, ha surgido el **Lifestage Exposome Snapshots** (LEnS, por sus siglas en inglés)¹¹ que consiste en estudiar en las ventanas de susceptibilidad de manera específica en órganos determinados y no en el individuo en su conjunto. Esta aproximación permite **recoger y analizar de manera aislada, por ejemplo, la información sobre todos los compuestos químicos a los que se expone un órgano**. Este enfoque será de especial interés, ya que aportará información muy útil para el análisis epidemiológico tanto de enfermedades crónicas como agudas, así como para la comprensión del efecto del exposoma durante el desarrollo en las etapas tempranas de la vida.

EL ESTUDIO DEL EXPOSOMA

Debido a su complejidad, muchas disciplinas han contribuido y contribuirán en los próximos años a generar conocimientos en el campo del exposoma. Es por esto, que su estudio requiere, en lo que atañe al dominio externo específico y al dominio interno, de un **abordaje de carácter multidisciplinar** en el que se involucren distintas áreas del conocimiento como la toxicología, la epidemiología, la medicina clínica, las ciencias ómicas y las ciencias de datos, entre otras.

Los **avances tecnológicos** están permitiendo dar los primeros pasos hacia una evaluación integral del exposoma. En este sentido, gracias a las **nuevas herramientas para la toma de datos** del entorno y de los hábitos del

individuo (por ejemplo sensores ambientales, sistemas de información geográfica, *apps*, *wearables*), las **mejoras en los métodos de análisis** de muestras (por ejemplo en el campo de la cromatografía con espectrometría de masas) y los **avances en el análisis e interpretación de los datos relativos al exposoma** (por ejemplo nuevos enfoques de análisis masivo de datos a través de la bioestadística o la bioinformática), la investigación relacionada con el mapeo sistemático del exposoma se ha visto impulsada.¹² Por tanto, las tecnologías emergentes abren nuevos caminos para el estudio de las implicaciones de diferentes exposiciones, la identificación de factores de riesgo y las respuestas individuales y poblacionales en el campo el exposoma.¹³

Para la obtención de datos en el marco del estudio del exposoma, cabe destacar la **biomonitorización** como la **estrategia más ampliamente utilizada para la recolección de datos tanto de los dominios externos como del interno** del propio individuo.^{14,15} Existen dos tipos de biomonitorización, los cuales son complementarios y necesarios para poder tener una visión completa del exposoma dado que la presencia de ciertos factores no genéticos en el entorno no implica necesariamente la aparición de efectos adversos sobre la salud.

- **Biomonitorización humana:** se trata de recoger muestras biológicas (principalmente sangre u orina, según el tipo de contaminante que se quiera estudiar), y analizar las concentraciones de los contaminantes y/o sus metabolitos, así como otros parámetros biológicos, comparando los niveles observados con los valores de referencia.¹⁴ La **biomonitorización humana** se podría emplear como herramienta de evaluación de riesgos en el diseño de estrategias de prevención sanitarias.
- **Biomonitorización ambiental:** se trata de recoger muestras ambientales (como por ejemplo alimentos, aire o agua), para evaluar el riesgo asociado de su presencia y exposición a los diferentes grupos de población.¹⁴

La identificación y estudio de biomarcadores^d es un mecanismo especialmente relevante para evaluar las exposiciones de un individuo. Estos biomarcadores pueden diferenciarse en **biomarcadores de exposición** (que indican la presencia de una sustancia exógena o su interacción con moléculas endógenas o célula diana),



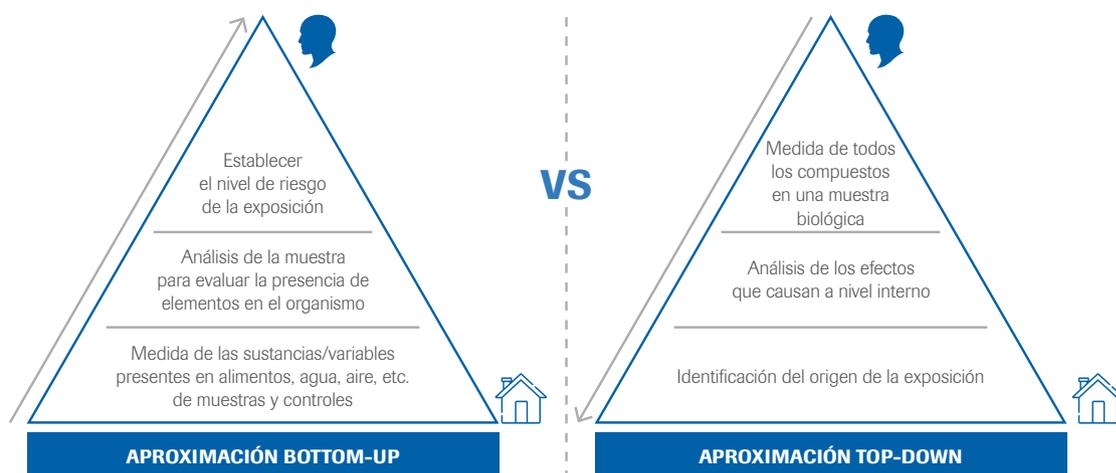
biomarcadores de efecto (evidencias de alteraciones bioquímicas, fisiológicas o de comportamiento producidas en el organismo asociadas a enfermedades) o **biomarcadores de susceptibilidad** (relacionados con la capacidad para responder a la exposición a un factor no genético).¹⁶ La **asociación de la presencia de ciertos biomarcadores en el organismo con la exposición a factores no genéticos**, por tanto, resulta **clave para la caracterización del exposoma**. Los expertos identifican varios **aspectos relevantes** que justifican la utilidad de los biomarcadores en este contexto, entre ellos cabe destacar la posibilidad de **reforzar las asociaciones entre exposición y enfermedad** detectadas en estudios epidemiológicos, de **identificar personas o grupos susceptibles**, así como de **evaluar el efecto de las posibles intervenciones en salud**.¹⁷

En este sentido, las **ciencias ómicas** (principalmente genómica, proteómica y metabolómica) aportan **nuevos enfoques** que permitirán **descubrir estos biomarcadores de exposición**¹⁸ (para más información, ver Informe Anticipando sobre “Las ciencias ómicas”). Sin embargo, se han de tener en cuenta dos posibles limitaciones a la hora de aplicar los enfoques ómicos al estudio del exposoma. En primer lugar, el hecho de que se puedan pasar por alto potenciales biomarcadores de interés en función de la ómica empleada para el estudio del exposoma. Y,

en segundo lugar el hecho de asumir que los mecanismos de toxicidad son comunes en todos los individuos, ya que aunque todas las personas pueden responder a una exposición, cabe la posibilidad de que respondan de maneras diferentes.¹⁷

Actualmente, las **aproximaciones más empleadas para la detección de biomarcadores** de exposición son la aproximación **bottom-up** y la **top-down** (ver Figura 3). En la aproximación **bottom-up** se analizan y miden todas las sustancias y/o variables presentes en un entorno definido previamente para una población determinada de casos y controles, para después evaluar la presencia de ciertos elementos en el organismo que permitan establecer el nivel de riesgo de la exposición.¹⁹ Por su parte, en la aproximación **top-down** se examinan todos los compuestos presentes (biomarcadores potenciales) en las muestras biológicas seleccionadas (generalmente sangre) de una población determinada de casos y controles para identificar elementos importantes que se asocien con la patología presente en los casos y posteriormente detectarlos en el entorno de dichos individuos.¹⁶ En el estudio del exposoma, esta aproximación **top-down** resulta más eficiente que la aproximación **bottom-up** y permite centrarse en grupos de tóxicos que tienen asociaciones conocidas o probables con la aparición de ciertas enfermedades.¹⁷

Figura 3. Aproximaciones *bottom-up* y *top-down* para el estudio del exposoma



El *bottom-up* y el *top-down* son dos aproximaciones dirigidas a estudiar cuál es el origen y qué interacciones tienen los factores no genéticos en el organismo. Ambas son complementarias, ya que permiten conocer qué factores tienen efectos sobre la salud, de dónde provienen, y cómo afectan a la salud. Esto posibilita la identificación de biomarcadores de exposición que servirán para la evaluación del riesgo de exposición a estos factores no genéticos.

Además del *bottom-up* y *top-down*, cabe destacar otro enfoque más reciente, conocido con el nombre **Adverse Outcome Pathway (AOP)**.²⁰ Este enfoque se basa en la identificación de la secuencia de eventos moleculares y celulares que ocurren cuando una sustancia produce un efecto tóxico en un organismo expuesto. A partir de este análisis se podrá **crear modelos computacionales predictivos** de los efectos de las exposiciones, desarrollar test bioquímicos o celulares para la detección de compuestos químicos tóxicos. También se podrán **identificar los mecanismos de toxicidad** que ayuden a entender mejor el proceso que da lugar a la aparición de una enfermedad. En la actualidad, este análisis se ha empleado para el estudio del desarrollo vascular embrionario, la interacción en las rutas de andrógenos y estrógenos y en la identificación de potenciales irritantes para la piel.²⁰

El empleo de la información toxicológica junto con el uso de los modelos AOP permite la aplicación rutinaria de los biomarcadores de efecto en estudios de biomonitorización ambiental y ocupacional,²¹ ya sean activados por distintos compuestos químicos que compartan, o no, mecanismos de acción. La realidad de la exposición es que un individuo está expuesto a múltiples compuestos químicos, pertenecientes a muy diferentes familias, que actúan en distintas fases en la vía del efecto adverso (AOP). La evaluación del riesgo para la salud derivado de la exposición a combinaciones de productos químicos es uno de los principales desafíos de la toxicología y la epidemiología actuales, por lo que los biomarcadores de efecto son de utilidad para evaluar el impacto de las mezclas de forma integradora, es decir, su efecto acumulativo.



INICIATIVAS Y PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO DEL EXPOSOMA

Los avances acontecidos en el campo del exposoma se deben en parte al desarrollo continuo de sofisticadas técnicas que permiten la obtención de datos de interés, pero también a la puesta en marcha de diferentes proyectos e iniciativas de investigación en este campo (ver Tabla 1).

A continuación, se recogen algunas de las iniciativas más relevantes que se están llevando a cabo en el campo del exposoma.

Tabla 1. Iniciativas relevantes en el campo del exposoma.

INICIATIVA	ÁMBITO	ORGANIZACIÓN	BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO
The Human Early-Life Exposure Project (HELIX)	Europa	Fundació Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL) y la Comisión Europea	El objetivo del proyecto es fortalecer la base del conocimiento para ayudar a definir políticas europeas. Algunos de los retos del proyecto son la dificultad de hacer un seguimiento a lo largo de toda la vida de los individuos que participan en el proyecto y la falta de herramientas estadísticas potentes para poder analizar los resultados más complejos. Los estudios se llevan a cabo durante la fase de concepción embrionaria, toda la etapa del embarazo y los primeros años de desarrollo de los niños, y se centran en enfermedades como la obesidad, enfermedades relacionadas con el neurodesarrollo y las enfermedades inmunitarias.
HBM4EU	Europa	Agenda de Medioambiente Europea y la Comisión Europea	El objetivo del proyecto es fomentar la cooperación entre países para poder establecer políticas sanitarias. La idea es coordinar y avanzar en la biomonitorización humana y poder implantarla como una herramienta rutinaria en el estudio del exposoma. Para ello, se está avanzando en la creación de nodos nacionales de biomonitorización humana, que serán los que contribuyan a consolidar y homogeneizar el término de exposoma. En el caso de España, el nodo se lidera desde el Instituto de Salud Carlos III.
Health and Environment-Wide Associations Based on Large Populations Surveys (HEALS)	Europa	Diferentes fundaciones, universidades e Instituciones de diversas partes del mundo.	El objetivo del proyecto es estudiar cómo afectan las exposiciones, a lo largo de la vida de una persona, para desarrollar una enfermedad concreta. Se centra en enfermedades respiratorias alérgicas, asma bronquial, enfermedades del neurodesarrollo y neurodegenerativas, obesidad y diabetes infantil tipo II. Los estudios se han llevado a cabo en parejas de madre/hijo, niños o adultos, y también personas mayores, para evaluar las repercusiones en diferentes etapas de la vida. Los resultados de estos proyectos se hacen públicos a través del Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo (CORDIS).

Tabla 1. Iniciativas relevantes en el campo del exposoma. (Cont.)

INICIATIVA	ÁMBITO	ORGANIZACIÓN	BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO
EXPOSOMICS	Europa	Comisión Europea	El objetivo del proyecto es estudiar y comprender las exposiciones ambientales en edades críticas del desarrollo humano, centrándose en la contaminación del aire y del agua. El método de analizar las exposiciones es monitorizar la exposición personal (por sus siglas en inglés, PEM) y recoger datos para analizar muestras biológicas, a partir de marcadores internos asociados a diferentes tipos de exposiciones.
Health and Exposome Research Center: Understanding Lifetime Exposures (HERCULES)	Europa	Instituto Tecnológico de Georgia, en colaboración con el Instituto Tecnológico de Emory	El objetivo del proyecto es crear vínculos con otros investigadores para poder trabajar de forma conjunta y coordinada. La finalidad es poder estudiar el exposoma y cómo este influye en la salud de los individuos, para así elaborar políticas sanitarias. Una de las estrategias que llevan a cabo dentro del centro es estar en continuo contacto con diferentes interlocutores para mantenerles al tanto de los avances en investigación y explicarles cómo poder trasladar los resultados que se van obteniendo a las políticas sanitarias. De esta forma se van implementando paulatinamente.
Participatory Urban Living for Sustainable Environments (PULSE)	Europa	Comisión Europea	El objetivo del proyecto es diseñar e implementar políticas sanitarias que contribuyan a reducir las consecuencias negativas de las diferentes exposiciones ambientales. Estas políticas sanitarias se podrán elaborar gracias al desarrollo de una base de datos potente que permita monitorizar la información obtenida de los diferentes estudios, así como la información acerca de la salud de cada persona de forma anónima.
OBBERON	Europa	Instituto Nacional de Investigación Médica y Salud de Francia	El objetivo del proyecto es desarrollar una herramienta denominada integrated testing strategy (ITS). Esto permitirá detectar enfermedades metabólicas causadas por disruptores metabólicos mediante el diseño de una serie de test. El proyecto combinará métodos experimentales, tecnologíasómicas, estudios de biomonitorización humana, modelos computacionales avanzados y estudios epidemiológicos.
NELA (Nutrition in Early life and Asthma)	España	Instituto Carlos III de Madrid y coordinado por el Grupo de Investigación de Enfermedades Respiratorias Infantiles del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB)	El objetivo de este proyecto es investigar el impacto de la nutrición durante el embarazo y los primeros años de vida sobre la salud de los niños y niñas de la región de Murcia, ya que el proyecto se desarrolla en dicha Comunidad Autónoma. Además, se trata de comprender cuál es el papel que juega la nutrición durante el embarazo y en los primeros años de vida en la salud respiratoria durante la infancia, así como el origen del asma y las alergias.
INMA - Infancia y Medio Ambiente	España	Acción Estratégica de Investigación del CIBER de Epidemiología y Salud Pública	El objetivo del proyecto es estudiar el papel de los contaminantes ambientales más importantes durante el embarazo e inicio de la vida, así como los efectos en el crecimiento y desarrollo infantil. Tiene tres bases principales que son: la exposición a contaminantes ambientales por aire, agua y alimentación.



EL EXPOSOMA Y SU IMPLICACIÓN EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

El exposoma es una rama de conocimiento incipiente y si bien es necesario profundizar en el conocimiento sobre los factores no genéticos que tienen un papel como desencadenantes de ciertas enfermedades se puede afirmar que se trata de un campo de estudio prometedor. Así pues, hasta el momento, ha sido posible establecer **asociaciones entre factores no genéticos y diferentes patologías**,²² hecho que ha contribuido a descubrir el origen de ciertas enfermedades y/o la predicción de riesgos a padecer las mismas. Todo ello hace previsible que la información derivada del estudio del exposoma resulte altamente relevante para **el diseño de herramientas preventivas, diagnósticas y terapéuticas individualizadas según el entorno**, contribuyendo así a una medicina personalizada y de precisión en el futuro.

EXPOSOMA Y SU INFLUENCIA EN ALGUNAS PATOLOGÍAS

Según la OMS, entre las diez primeras causas de muerte relacionadas con el entorno físico donde se desenvuelve la vida de un individuo se encuentran las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades oncológicas y las enfermedades respiratorias.²³ A continuación, se recogen evidencias sobre la influencia del exposoma en las patologías anteriormente señaladas y también sobre enfermedades de carácter endocrino en las que se han producido importantes avances en este campo.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Es ampliamente conocido que los **hábitos de dieta no saludables** tienen un marcado **efecto negativo sobre el sistema cardiovascular**. Un ejemplo de ello es el desarrollo de hipertensión o colesterolemia elevada como consecuencia de una excesiva ingesta de grasas, factores de riesgo para padecer arterosclerosis o sufrir un infarto.²⁴ Sin embargo, otros compuestos incorporados a través de la dieta pueden desencadenar patologías que afectan a este sistema, como demuestran recientes estudios.²⁵

El estudio de la microbiota ha demostrado que **existe una relación entre el consumo de determinados alimentos y las poblaciones intestinales con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares**, como puede ser aterosclerosis.²⁶ Éste es el caso de la fosfatidilcolina^e, un componente de las membranas celulares presente en alimentos como el huevo, el sésamo o la soja. Se ha comprobado que cuando determinadas poblaciones de microorganismos la metabolizan, se generan subproductos que relacionados con un aumento del riesgo a padecer patologías cardiovasculares.²⁷ De igual manera, cuando la L-carnitina^f, procedente de carnes o derivados lácteos, es metabolizada por la microbiota intestinal se genera, entre otros productos, N-óxido de trimetilamina, un compuesto asociado a trastornos inflamatorios cardiovasculares.²⁷ Sin embargo, para que estos compuestos tengan realmente un efecto negativo sobre la salud, la cantidad a la que un individuo debe estar expuesto ha de ser muy elevada, ya bien sea por exposición o por producción interna por la microbiota. Con esto quiere señalarse que los alimentos

^eLa fosfatidilcolina es un fosfolípido que forma parte estructural de las membranas celulares. Junto a las sales biliares, ayuda a la solubilización de los ácidos biliares en la bilis. Se encuentra presente en alimentos como el huevo, el sésamo o la soja. ^fLa L-carnitina es un aminoácido cuya función es transportar los ácidos grasos hacia el interior de las mitocondrias. Presente, sobre todo, en alimentos de origen animal, como por ejemplo en carnes o derivados lácteos. Además, el propio organismo también lo produce.

que contienen estos compuestos no deben eliminarse de la dieta de individuos sanos,²⁷ sino que **es sumamente relevante seguir una dieta equilibrada.**

Pero la dieta no es el único factor no genético **relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares**, sino que se ha visto que factores como **la contaminación del aire, el ruido o el estilo de vida**^{25,28} **son también factores de riesgo.** Dado que algunos de estos factores son “evitables”, es posible afirmar que **la incidencia de las enfermedades cardiovasculares podría reducirse gracias a la detección temprana de estos factores de exposición y su eliminación en la medida de lo posible a través del diseño de planes preventivos personalizados en función del exposoma de la persona.**^{25,28} Sin embargo, se trata de una tarea de cara a futuro, puesto que a día de hoy, muchos factores no genéticos que pueden suponer un riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares siguen siendo desconocidos.²⁹

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

Dado que **el cáncer es una enfermedad multifactorial** en la que se estima que **muchos de los factores implicados todavía se desconocen**, desde el campo de la exposómica numerosos estudios buscan revelar posibles factores no genéticos que contribuyan al desarrollo de esta enfermedad. Hasta el momento actual, **se han podido identificar diferentes factores no genéticos asociados al desarrollo de cáncer, los cuales, en función de la ventana de susceptibilidad sobre la que actúen, tendrán un mayor o menor impacto.**

Un ejemplo típico de un factor de exposición que contribuye al desarrollo de tumores es **la exposición solar y su papel en el cáncer de piel**, donde **la radiación UV produce mutaciones en el ADN de las células cutáneas.** Sin embargo, existen otros casos no relacionados con la radiación solar y, en este sentido, recientemente se han identificado ciertas sustancias, como **pesticidas, contaminantes del aire, tóxicos presentes en algunos alimentos o en el agua** (como por ejemplo el arsénico),³⁰ y otros factores, como **el ritmo circadiano, la actividad física o el estatus socioeconómico**³¹ **relacionados también con el desarrollo de cáncer de piel.**

El **cáncer de mama** es otra de las patologías oncológicas cuyo desarrollo **también se ve influenciado por el exposoma.**¹⁰ Si bien es cierto que hoy en día el origen del cáncer de mama en muchos casos es aún desconocido, hay **estudios que demuestran su asociación directa con la exposición a determinados compuestos químicos**, como por ejemplo, al dicloro difenil tricloretano⁹ (DDT),³² a hidrocarburos policíclicos aromáticos^h (PAH),³³ y a metales pesados.³⁴ De hecho, la exposición a estos compuestos durante ciertas ventanas de susceptibilidad, como **son la etapa prenatal y de gestación, la pubertad y la menopausia**, está estrechamente relacionada con el desarrollo de esta patología.¹⁰

Otro ejemplo típico de cáncer relacionado directamente con la exposición a un factor no genético es el **cáncer de pulmón**, cuyo **principal factor de riesgo es el tabaquismo.** De hecho, entre el **80-90% de los cánceres de pulmón se dan en fumadores o exfumadores.** En el caso de los no fumadores, si bien el riesgo es entre 10-20 veces menor de desarrollar esta patología, su aparición puede relacionarse con diferentes causas como son la exposición al humo en fumadores pasivos, la exposición a asbesto, la contaminación del aire o factores genéticos, entre otras.³⁵

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Las enfermedades respiratorias están íntimamente relacionadas con factores no genéticos, como puede ser el tabaco, responsable de patologías respiratorias crónicas, como es el caso de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o el asma. De hecho, la influencia del exposoma en el asma es altamente relevante, y se ha demostrado que **la exposición al tabaco durante la fase prenatal aumenta el riesgo de alterar la función normal de los pulmones del feto** y el desarrollo posterior de la patología.³⁶

Por otro lado, la **exposición a otros factores no genéticos**, como **compuestos organocloradosⁱ, metales pesados o perfluorados**, también se ha asociado con la aparición de **alteraciones que disminuyen la capacidad pulmonar en niños.**^{6,37}

Otro ejemplo de patologías en las que los factores no genéticos contribuyen de una manera relevante son las **alergias**, y en el caso que nos ocupa, las respiratorias.



Estas patologías se deben a que, tras la exposición a un determinado factor, como pueden ser **contaminantes ambientales o alérgenos en el aire**, se desencadena una reacción exacerbada por parte del sistema inmunitario. Pero no sólo están causadas por partículas del aire, sino que también se ha demostrado que el **cambio climático, el entorno urbano, y la pérdida de biodiversidad tienen un papel crítico y están relacionados con la aparición de alergias**.³⁸ Otro factor que puede contribuir a la aparición de esta patología es la **alteración de la microbiota del tracto respiratorio** debido a factores no genéticos.³⁹

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Otro amplio campo de estudio del exposoma y su influencia en el desarrollo de patologías son las **enfermedades endocrinas**. Recientemente se ha demostrado que **algunos compuestos pueden actuar como disruptores endocrinos**, impidiendo el normal funcionamiento de las rutas hormonales.⁴⁰ Se trata de compuestos que a nivel molecular presentan estructuras muy similares a las de las hormonas, suplantando a éstas en los diferentes pasos necesarios para llevar a cabo su función, provocando, en última instancia, alteraciones en el sistema hormonal.⁴¹ La exposición a disruptores endocrinos puede ser perjudicial en cualquier etapa de la vida, pero tiene **una mayor relevancia en las ventanas de susceptibilidad**, y en particular durante la fase del **embarazo, la lactancia y la infancia**, por ser momentos críticos en el desarrollo, donde las hormonas juegan un papel esencial.⁴² En este sentido, el reciente avance y desarrollo de las tecnologías ómicas, posibilita la caracterización de cada una de las moléculas a las que estamos expuestos. Gracias a esto, el exposoma está cobrando un papel decisivo a la hora de determinar en qué medida los disruptores endocrinos suponen o no un riesgo para la salud de las personas.⁴³

Un ejemplo de compuestos sintéticos que actúan como disruptores endocrinos son los **ftalatos**^k, empleados generalmente como plásticos, formando parte de **PVC, cosméticos o productos de cuidado personal**. Cuando estos compuestos entran en contacto directo con la sangre o con fluidos que contienen lípidos, pueden pasar fácilmente a la sangre y migrar a cualquier parte del cuerpo. Si estos compuestos llegan a los testículos o a los ovarios, se ha visto que pueden alterar su función secretora de hormonas, dando lugar a problemas reproductivos,

abortos espontáneos, problemas de crecimiento y bajo peso al nacer, entre otros.⁴¹

Por otro lado, cabe destacar el **papel de los disruptores endocrinos en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo II (DM)**. La DM se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) como consecuencia de la resistencia a la acción de la insulina y un fallo progresivo en la secreción pancreática de esta hormona.⁴⁴ Si bien existe una **predisposición genética** a sufrir diabetes, **factores no genéticos, como una mala alimentación, un estilo de vida sedentario o determinados contaminantes ambientales**,⁴⁵ pueden ser **cruciales en el desarrollo de esta patología**. De hecho, se ha identificado la exposición a estos factores durante **la etapa prenatal como un factor de riesgo** a sufrir esta patología en un futuro.⁴⁶ En concreto, se ha identificado el **Bisfenol-A (BPA)**,⁴⁶ como un compuesto que actúa como disruptor endocrino relacionado con el desarrollo de DM, y de hecho, su uso está prohibido o restringido en Europa en algunas de sus aplicaciones desde 2011.⁴⁷

Si bien es cierto que la cantidad a la que estamos expuestos de moléculas con esta capacidad disruptora es reducida, hay estudios que demuestran que **los efectos de estos compuestos pueden potenciarse entre sí, de manera que, aunque estamos expuestos a dosis bajas, el efecto conjunto es mayor**.⁴⁸ Esto pone de manifiesto la relevancia de identificar estos compuestos que actúan como disruptores endocrinos, y actualmente existen proyectos en este sentido, como es el caso del proyecto nacional OBERON (ver Tabla 1). Esta iniciativa busca identificar disruptores endocrinos relacionados con el aumento de riesgo a sufrir determinadas enfermedades y a partir de esa información desarrollar test diagnósticos.⁴⁹

EL PAPEL DEL EXPOSOMA EN LA MEDICINA DEL FUTURO

Teniendo en cuenta los hallazgos acontecidos hasta el momento, parece evidente que el estudio del exposoma está contribuyendo a profundizar en el conocimiento del origen de muchas enfermedades. Sin embargo, si bien es cierto que los factores no genéticos tienen un papel importante en este sentido, su efecto sobre la salud dependerá, entre otros, de cada individuo. Por esta razón, de

^kLos disruptores endocrinos son compuestos naturales o artificiales que pueden imitar a las hormonas o interferir en sus funciones, pudiendo activar, desactivar o modificar las señales que producen las hormonas y afectar a la actividad normal de tejidos y órganos). La mayoría son pequeñas con mayor o menor lipofilia (afinidad por los lípidos) que incluyen una amplia variedad de clases químicas como: pesticidas, componentes de la industria del plástico, pesticidas, fungicidas y algunos agentes farmacéuticos. ^lLos ftalatos son un grupo de compuestos químicos que principalmente son empleados como plastificadores, gracias a su capacidad para incrementar la flexibilidad de los compuestos de los que forma parte. El BPA es un compuesto orgánico presente en muchos plásticos, como por ejemplo en los biberones. A lo largo de los años y a partir de múltiples estudios, se ha demostrado que el BPA ha estado asociado al aumento de riesgo de sufrir enfermedades metabólicas, como es el caso de la diabetes.

cara al futuro, se deberán estudiar el exposoma junto con el genoma con el fin de obtener una visión holística de las patologías. Esto permitirá abrir **nuevas puertas a la traslación a la práctica clínica del conocimiento derivado del estudio del exposoma**, para lo que será necesaria la colaboración entre los investigadores, los profesionales sanitarios y la administración. En este apartado se profundizará en el potencial del exposoma y sus posibles implicaciones en la medicina del futuro desde la perspectiva de las áreas en las que se prevé que su impacto sea mayor.

MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

Gracias al conocimiento derivado del exposoma, sus efectos sobre la salud y su evidente influencia sobre numerosas patologías, será posible **aplicar esta información en el diseño de estrategias preventivas teniendo en cuenta el historial de exposiciones**, es decir, las exposiciones pasadas, las presentes y las que previsiblemente tendrán lugar en el futuro. De hecho, a partir del conocimiento derivado del estudio del exposoma será posible la **identificación de factores de riesgo en estudios epidemiológicos**,²² **la formulación de recomendaciones a la población o la elaboración de políticas de salud pública que limiten la exposición a determinados factores asociados a patologías y así prevenir o reducir su impacto negativo sobre la salud**. Esta información se podrá trasladar a la población, a través de campañas de concienciación y documentos divulgativos sobre la relevancia de la exposición a determinados factores.

De forma particular, en la práctica clínica, la información proporcionada por el exposoma debe incorporarse al **conjunto de datos recabados por el sanitario** ante cualquier individuo durante el proceso de anamnesis, exploración y solicitud de pruebas complementarias, contribuyendo a la personalización de la medicina. Se trata de una **información particular y relevante** que orienta sobre todo el proceso de actuación médica, desde la prevención al tratamiento, pasando por el diagnóstico etiológico.

Además, **estas estrategias de medicina preventiva podrán personalizarse** aún más **teniendo en cuenta el componente genético de cada individuo o subgrupo de individuos**, permitiendo por ejemplo la emisión de recomendaciones sobre estilo de vida o el diseño de

intervenciones médicas con la información integrada de genoma y exposoma y, en definitiva, podrán **diseñarse políticas de salud pública más sostenibles** reduciendo los costes y mejorando notablemente la calidad de vida de las personas.

EXPOSOMA Y SALUD LABORAL

El **entorno laboral** es uno de los factores no genéticos que componen la dimensión externa específica del exposoma de los individuos. Tiene **especial relevancia dado el número de horas dedicadas a actividades laborales a lo largo de la vida**, lo que supone un **elevado tiempo de exposición a posibles factores condicionantes de la salud**. De hecho, **es posible asociar patologías concretas a ocupaciones específicas**, como puede ser la vinculación del **cáncer de vejiga** a industrias como la del aluminio, la de los colorantes, la farmacéutica y la automovilística, debido a la presencia de aminas aromáticas, magenta, poliuretanos o toluídina.⁵⁰ Por esto, se dirigen esfuerzos a **identificar y prevenir potenciales riesgos para la salud derivados del entorno laboral**, como pueden ser el manejo de maquinaria peligrosa, el trabajo en cadenas de producción, o la exposición a productos químicos,⁵¹ como el amianto, el asbesto o pesticidas.^{30,52}

Tal es la relevancia de la influencia del exposoma en la salud laboral que en países como Francia ya existe una red nacional cuya finalidad es la vigilancia y prevención las enfermedades profesionales (la RNV3P, por sus siglas en francés).⁵³ Este tipo de estrategias podrían suponer una oportunidad en nuestro país de cara a prevenir o mejorar el abordaje de las patologías asociadas al entorno laboral en el futuro.

MEDICINA PERINATAL Y REPRODUCTIVA

La **relevancia de ciertas ventanas de susceptibilidad** en cuanto los efectos del exposoma sobre la salud de los individuos hace necesario tratar en este informe la **medicina perinatal y reproductiva** como área en la que su estudio marcará nuevos enfoques en el futuro. Se ha mencionado que la etapa prenatal es sumamente crucial¹⁸ en el estado de salud futuro y el correcto desarrollo del individuo ya que **la exposición a determinados factores no genéticos puede alterar permanentemente la**



estructura, el metabolismo y la fisiología del individuo, desencadenando la aparición de patologías crónicas en la edad adulta.⁵⁴

Por esto, numerosos estudios están orientados al estudio del exposoma en esta etapa de la vida, poniendo el foco o bien en el feto o bien en la mujer gestante.⁵⁵ En este sentido, se han llevado a cabo estudios que han puesto de manifiesto, entre otros, las consecuencias negativas del consumo de tabaco durante el embarazo, ya que influye en el crecimiento del feto, pudiendo reducir hasta en 200 gramos el peso del bebé.³⁶ Por otro lado, se ha visto que contaminantes ambientales del aire o la exposición a ciertos metales también tienen efectos sobre el crecimiento fetal,⁵⁶ su desarrollo neurológico⁵⁷ y sobre el sistema respiratorio.^{6,58} A pesar de ello, todavía no se han implementado estrategias en salud basadas en esta información, más allá de la formulación de recomendaciones, como por ejemplo el evitar el consumo de tabaco en mujeres embarazadas.

Es por esto por lo que **la caracterización del exposoma durante el embarazo y la etapa prenatal y la identificación de relaciones causa-efecto de determinados factores no genéticos con consecuencias sobre la salud será un área primordial** en la que centrar esfuerzos en la medicina del futuro.

ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

El **envejecimiento** es un **fenómeno fisiológico complejo** que se traduce a nivel molecular principalmente en

inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros^m y alteraciones epigenéticas que conducen a una función mitocondrial alterada y a la senescencia celularⁿ.

Pero no todos los individuos envejecen de igual manera. Es decir, volviendo al ejemplo de los gemelos homocigóticos, con la misma edad cronológica el fenotipo de dos individuos puede resultar muy diferente. La complejidad biológica asociada al proceso de envejecimiento dificulta el establecimiento de criterios de evaluación comunes, simples y fiables que permitan cuantificar de manera individual el grado de envejecimiento y la "calidad" del mismo, es decir, si se trata de un envejecimiento saludable. Sin embargo, en el ejemplo que nos ocupa, parece evidente que el exposoma será el responsable de estas diferencias ante un mismo componente genético. En este sentido, se **han asociado determinados factores no genéticos con el mantenimiento de los telómeros**, lo que podría convertirse en una medida adecuada a la hora de evaluar el envejecimiento.⁵⁹ La **contaminación del aire**,⁶⁰ **el estrés**,⁶¹ **la dieta mediterránea**,⁶² **el tabaquismo**,⁶³ **la obesidad**⁶⁴ y **la calidad del sueño**⁶⁵ son algunos ejemplos de factores no genéticos que se han relacionado con la **influencia del exposoma sobre la longitud de los telómeros**.

Por tanto, **el estudio de la influencia del exposoma en el envejecimiento celular proporcionará nuevas vías para el diseño de estrategias preventivas** que impactarán en la medicina del futuro permitiendo alcanzar un envejecimiento saludable.

^m Los cromosomas están formados por ADN altamente compacto, y los telómeros son estructuras de los extremos que los protegen la degradación, evitando así la pérdida de información genética. Los telómeros se consideran un marcador de envejecimiento biológico porque se nace con una longitud telomérica determinada y se van acortando con cada división celular a lo largo de la vida.

ⁿ Senescencia celular es el proceso iniciado como respuesta al estrés y daño ocurrido en una célula. Es una ruta alternativa de respuesta a la muerte celular programada y es muy importante para suprimir la formación de células cancerosas.





RETOS

El estudio del exposoma se encuentra en pleno desarrollo científico y se avanza cada día para identificar, comprender y determinar qué factores no genéticos pueden jugar un papel clave sobre los individuos y su salud. Se ha comprobado que las enfermedades no solo tienen una base genética si no que muchas de ellas tienen una gran influencia de factores externos, por lo que el estudio del exposoma complementa el estudio de su origen y patogenia. No cabe duda de que, previsiblemente, el exposoma será una estrategia fundamental en la medicina clínica del futuro y una herramienta indispensable en las políticas de salud pública.

RETOS ASOCIADOS AL ESTUDIO DEL EXPOSOMA

A lo largo del presente informe se pone de manifiesto la complejidad asociada al estudio del exposoma, lo que plantea importantes retos, algunos de los cuales se identifican a continuación.

- Un **gran número de disciplinas** intervienen en el estudio del exposoma, las cuales, **utilizan diferentes paradigmas, herramientas e incluso lenguaje**.
- El **número, la diversidad y la combinación de perfiles de exposición a factores no genéticos** supone un desafío y es una de las principales limitaciones a la hora de realizar asociaciones entre exposición y enfermedad.
- La **escasez de datos sistemáticos sobre las diversas dimensiones de las exposiciones** hace necesarias **mejoras en la precisión** de la medición de las diferentes exposiciones para la **minimización de errores**, en concreto, cuando estas se producen de manera simultánea.
- La **recogida y análisis de los datos de manera armonizada** entre laboratorios para poder agregar y comparar los resultados con el objetivo último de evitar disparidades entre poblaciones debidas a las metodologías utilizadas en cada laboratorio.¹⁸
- Se requieren **tamaños de muestra cada vez mayores**, tanto en términos de población como en términos de variables de estudio. El objetivo es comprender el impacto de los factores combinatorios del exposoma, especialmente en el caso de fenotipos menos prevalentes. Esto requerirá un **esfuerzo conjunto entre múltiples instituciones** a nivel internacional para lograr **grandes cohortes** para el estudio del exposoma, así como la creación de **bases de datos coordinadas**.
- Necesidad de desarrollar **nuevos métodos y recursos digitales** que **seleccionen, anoten, organicen y presenten información veraz y actualizada sobre los factores no genéticos** que afectan a la salud tanto a nivel poblacional como individual.⁵
- Necesidad de trabajar en **nuevos métodos de análisis y nuevas herramientas computacionales** que permitan mejorar la precisión y robustez en el análisis de los datos recogidos con el objetivo final de poder hacer uso de una información veraz.
- Se requieren metodologías o herramientas que permitan **predecir qué exposiciones afectan verdaderamente a la salud y cuáles de ellas están correlacionadas o tienen un efecto aditivo, sinérgico o antagónico**.

- **Profundizar en la comprensión de las vías bioquímicas** a través de las cuales los diferentes factores del exposoma afectan a la salud de manera individual. Modelar la naturaleza de las interacciones que tienen lugar dentro de una célula, sigue siendo un desafío en la actualidad porque no se conocen las constantes cinéticas inherentes a los procesos metabólicos y hoy en día, no se dispone de las herramientas sistemáticas para identificarlas.⁶⁶
- **La importancia de la identificación de biomarcadores específicos** radica en la relación directa que se puede establecer entre biomarcador y patología, ya que se puede estudiar la ruta interna que se produce cuando una sustancia tóxica se introduce en el organismo.⁶⁷ Hay que destacar que, para alcanzar un entendimiento completo de los biomarcadores, estos hay que combinarlos con modelos predictivos de cada exposición individual para conseguir una medida precisa sobre dicha exposición.

RETOS RELACIONADOS CON LA TRADUCCIÓN DE LOS RESULTADOS DERIVADOS DEL ESTUDIO DEL EXPOSOMA EN POLÍTICA O ACCIONES CLÍNICAS

El exposoma, al igual que otros campos de investigación incipientes, se enfrenta a desafíos relacionados con la traducción de los resultados obtenidos de su estudio en políticas de salud concretas o su traslación a la clínica. Este hecho resulta particularmente complejo en el caso

del exposoma debido a la complejidad intrínseca de sus estudios y a la falta de efectos directos obvios que, de una manera sencilla, pongan de manifiesto su relevancia. A pesar de los retos actuales, el exposoma puede mejorar la identificación de factores no genéticos que hasta ahora no se han tenido en cuenta en la estimación del riesgo de padecer ciertas enfermedades y, este hecho, supondrá una mejora que contribuirá a impulsar la medicina del futuro.

- El desarrollo de **estudios que integren la información relativa tanto al genoma como al exposoma** resulta crucial para la predicción futura de posibles patologías. Adquiere una importancia relevante en el campo de la Medicina Preventiva Personalizada y la Salud Pública.
- La implementación de instrumentos que permitan **medir el impacto de las posibles acciones diseñadas a partir de la aplicación de la información derivada del estudio del exposoma** en términos de mejora de salud tanto poblacional como individual.¹⁸
- La **incorporación de estudios periódicos de biomonitorización** en humanos que aporten datos sobre las **exposiciones individuales** a determinados compuestos químicos. Estas medidas servirán de herramienta para poder evaluar los riesgos para la salud y elaborar, en base a estos, recomendaciones personalizadas.
- El establecimiento de políticas públicas que enmienden **la precariedad de la financiación en los proyectos de investigación traslacional relacionados con el exposoma**, lo cual ha supuesto un freno para el desarrollo y un abandono de diferentes proyectos por falta de recursos económicos.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La necesidad de obtener, integrar y analizar datos ambientales y clínicos a nivel individual para lograr una mejor comprensión de las enfermedades multifactoriales está ampliamente reconocida en el campo de la Medicina Personalizada de Precisión.

El estudio del exposoma surge como una estrategia que permitirá evidenciar los factores de riesgo no genéticos de diversas enfermedades a lo largo de la vida. Este es el punto clave para el desarrollo de nuevas soluciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, que permitan asociar ambientes o factores externos específicos con la aparición de determinadas patologías.⁵ El rápido avance en la aparición de nuevas tecnologías más sensibles y eficientes, el desarrollo del campo de la biomonitorización humana, la creación de nuevas herramientas estadísticas para comprender y gestionar los datos masivos derivados del estudio del exposoma y la creación de bases de datos potentes para almacenar y compartir los resultados, entre otras, permitirán tener una comprensión holística de la aparición y/o desarrollo de ciertas patologías ligadas a exposiciones concretas de factores no genéticos y, por tanto, la identificación de factores de riesgo específicos.¹⁵

En conclusión, el futuro del exposoma y su traslación a la práctica y traducción en políticas sanitarias no dependerán únicamente del interés científico, las posibilidades de aplicación y la innovación, sino que será necesario contar con financiación y establecer mecanismos de cooperación a nivel internacional en este campo.

RECOMENDACIONES

- Fomentar la investigación en el campo del exposoma con el objetivo de establecer un exposoma de referencia y determinar los límites aceptables de exposición a factores no genéticos como herramienta clave en la traslación de estos conocimientos a la práctica clínica y su traducción a políticas sanitarias.
- Continuar mejorando las tecnologías disponibles actualmente para la detección de factores no genéticos que, en ocasiones, como ocurre con los compuestos químicos contaminantes ambientales, se encuentran en concentraciones o niveles muy bajos.
- Impulsar el desarrollo de herramientas bioinformáticas y enfoques de biología de sistemas para conocer en profundidad las consecuencias biológicas que se producen en el organismo como consecuencia de la exposición a factores no genéticos.
- Invertir recursos en grandes estudios prospectivos aumentando el tamaño muestral y el alcance de los estudios para conseguir un elevado poder estadístico que permita obtener resultados y conclusiones de alta calidad.
- Establecer plataformas y bases de datos potentes, globalizadas y compartidas que permitan estudiar el exposoma en grandes cohortes

de manera longitudinal para comprender mejor el impacto de múltiples exposiciones sobre la salud para lo cual será necesario trabajar en la **homogenización de los métodos de análisis de muestras** y en la obtención de **datos estandarizados**.

- **Favorecer el trabajo multidisciplinar en el estudio de exposoma y los enfoques participativos** entre diferentes áreas del conocimiento para alcanzar un enfoque más global de este campo incorporando la visión práctica que posteriormente permitirá su traducción en medidas preventivas, diagnósticas o terapéuticas.
- Fomentar las iniciativas de formación a **los profesionales sanitarios con el objetivo de ampliar sus conocimientos sobre las implicaciones del exposoma y concienciar de la importancia** de establecer medidas preventivas individualizadas y de incorporar esta información en la historia clínica particular de cada individuo.
- **Facultar a los clínicos e investigadores para intervenir activamente** ante los organismos reguladores de carácter supranacional para que

la información generada por el conocimiento del exposoma sea tenida en consideración en los procesos de **evaluación del riesgo y en las políticas de regulación medioambiental**.

- **Promover programas de financiación** para avanzar en los conocimientos sobre el exposoma humano y sus posibles aplicaciones en el campo de la salud y, en especial, en investigación traslacional incluyendo estudios de intervención.
- **Realizar un esfuerzo a nivel internacional en términos de cooperación y coordinación** para alcanzar consensos a nivel global en materia de políticas sanitarias, basados en el conocimiento derivado del estudio del exposoma, con el objetivo de diseñar estrategias de prevención y protección de la salud reduciendo así los costes sanitarios relacionados con ciertas patologías.
- **Formular recomendaciones claras, informar de forma precisa y educar a la población** sobre las repercusiones que implican ciertas exposiciones y sus efectos sobre la salud sustentadas en el conocimiento científico derivado del estudio del exposoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020;367(6476):392-396. doi:10.1126/science.aay3164
2. Rappaport SM, Barupal DK, Wishart D, Vineis P, Scalbert A. The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ Health Perspect*. 2014;122(8):769-774. doi:10.1289/ehp.1308015
3. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1847-1850. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
4. Wild CP. The exposome: From concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24-32. doi:10.1093/ije/dyr236
5. Martin-Sanchez F, Bellazzi R, Casella V, Dixon W, Lopez-Campos G, Peek N. Progress in Characterizing the Human Exposome: a Key Step for Precision Medicine. *Yearb Med Inform*. 2020;29(01):115-120. doi:10.1055/s-0040-1701975
6. Agier L, Basagaña X, Maitre L, et al. Early-life exposome and lung function in children in Europe: an analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort. *Lancet Planet Heal*. 2019;3(2):e81-e92. doi:10.1016/S2542-5196(19)30010-5
7. Prüss-Üstün A, Corvalán C. Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease. *Eng Sanit e Ambient*. 2007;12(2):115-116. doi:10.1590/s1413-41522007000200001
8. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8
9. Wright RO. Environment, susceptibility windows, development, and child health. *Curr Opin Pediatr*. 2017; 29(2): 211-217. doi:10.1097/MOP.0000000000000465
10. Terry MB, Michels KB, Brody JG, et al. Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: A framework for prevention research. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):1-16. doi:10.1186/s13058-019-1168-2
11. Shaffer RM, Smith MN, Faustman EM. Developing the regulatory utility of the exposome: Mapping exposures for risk assessment through lifestage exposome snapshots (LEnS). *Environ Health Perspect*. 2017;125(8):1-8. doi:10.1289/EHP1250
12. Niedzwiecki MM, Walker DI, Vermeulen R, Chadeau-Hyam M, Jones DP, Miller GW. The Exposome: Molecules to Populations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59(1):107-127. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010818-021315
13. Baccarelli AA. The Human Exposome: A New "Omic" Ready for Prime Time. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1329-1331. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.029
14. Roca Marugán M, Yusà V. Biomonitorización Humana de contaminantes ambientales. *Nemus Rev l'Ateneu Nat*. 2013;3(3):59-69.
15. Dennis KK, Marder E, Balshaw DM, et al. Biomonitoring in the era of the exposome. *Environ Health Perspect*. 2017;125(4):502-510. doi:10.1289/EHP474
16. Ewer MS. Cardiovascular issues. *Adv Cancer Surviv Manag*. Published online 2015:325-334. doi:10.1007/978-1-4939-0986-5_19
17. The National academies Standing Committee on Use of emerging Science for Environmental Health Decisions. *The Exposome: A Powerful Approach for Evaluating Environmental Exposures and Their Influences on Human Disease Suggested Reading The Exposome: A Powerful Approach for Evaluating Environmental Exposures Related Links Exposure Science in the 21 St Century*. Vol 2.; 2010. <http://nas-sites.org/emergingscience/files/2011/05/exposome-newsletter-final1.pdf>
18. Yuxia Cui, 1 David M. Balshaw, 1 Richard K. Kwok, 2 Claudia L. Thompson, 3 Gwen W. Collman 4 and Linda S. Birnbaum5. Perspectives | Brief Communication The Exposome: Embracing the Complexity for Discovery in Environmental Health.

- Environ Health Perspect.* Published online 2007:137-140. doi:<http://dx.doi.org/10.1289/EHP412>
19. Rappaport SM, Smith MT. Environment and disease risks. *Science.* 2010;330(6003):460-461. doi:10.1126/science.1192603
 20. Kleinstreuer NC, Sullivan K, Allen D, et al. Adverse outcome pathways: From research to regulation scientific workshop report. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;76:39-50. doi:10.1016/j.yrtph.2016.01.007
 21. Viegas S, Jeddi MZ, Hopf NB, et al. Biomonitoring as an underused exposure assessment tool in occupational safety and health context—challenges and way forward. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):1-20. doi:10.3390/ijerph17165884
 22. Rappaport SM. Redefining environmental exposure for disease etiology. *npj Syst Biol Appl.* 2018;4(1):1-6. doi:10.1038/s41540-018-0065-0
 23. World Health Organization W. Impacto del medio ambiente en la salud ¿Cuál es el panorama general? *I Ambient El portal del medioambiente.* Published online 2018:5. <http://www.i-ambiente.es/?q=noticias/impacto-del-medio-ambiente-en-la-salud-cada-ano-mueren-126-millones-de-personas-por>
 24. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19). doi:10.3390/ijms20194716
 25. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II – A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(5):274-282. doi:10.1016/j.tcm.2018.09.003
 26. Lim GB. Intestinal microbiota: A new direction in cardiovascular research. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(7):363. doi:10.1038/nrcardio.2013.75
 27. Cuadros-Mendoza CA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, et al. The exposome influence in the first 1,000 days old and gastrointestinal health. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(3):265-277. doi:10.18233/APM39No3pp265-2771611
 28. Daiber A, Lelieveld J, Steven S, et al. The “exposome” concept-how environmental risk factors influence cardiovascular health. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(3):269-283. doi:10.18388/abp.2019_2853
 29. De Backer G. Epidemiology and prevention of cardiovascular disease: Quo vadis? *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(7):768-772. doi:10.1177/2047487317691875
 30. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003;68:167-182. doi:10.1093/bmb/ldg032
 31. Gracia-Cazaña T, González S, Parrado C, Juarranz, Gilaberte Y. Influence of the Exposome on Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(6):460-470. doi:10.1016/j.ad.2020.04.008
 32. Cohn BA, Cirillo PM, Terry MB. DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(8):803-810. doi:10.1093/jnci/djy198
 33. Agudo A, Peluso M, Munnia A, et al. Aromatic DNA adducts and breast cancer risk: A case-cohort study within the EPIC-Spain. *Carcinogenesis.* 2017;38(7):691-698. doi:10.1093/carcin/bgx047
 34. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Romaniuk S, Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression. *J Occup Med Toxicol.* 2017;12(1):1-9. doi:10.1186/s12995-017-0178-1
 35. Factores de Riesgo y Causas del Cáncer de Pulmón | AECC.
 36. Lyon-Caen S, Siroux V, Lepeule J, et al. Deciphering the impact of early-life exposures to highly variable environmental factors on foetal and child health: Design of SEPAGES couple-child cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20). doi:10.3390/ijerph16203888
 37. Maitre L, De Bont J, Casas M, et al. Human Early Life Exposome (HELIX) study: A European population-based exposome cohort. *BMJ Open.* 2018;8(9):1-17. doi:10.1136/bmjopen-2017-021311
 38. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):846-857. doi:10.1016/j.jaci.2018.01.016
 39. Sbihi H, Boutin RCT, Cutler C, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Thinking bigger: How early-life



- environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(11):2103-2115. doi:10.1111/all.13812
40. Albouy-Llaty M, Limousi F, Carles C, Dupuis A, Rabouan S, Migeot V. Association between exposure to endocrine disruptors in drinking water and preterm birth, taking neighborhood deprivation into account: A historic cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(8):1-16. doi:10.3390/ijerph13080796
 41. Badia MB, Badia Tahull MB, Leiva Badosa E, Colls González M, Talaverón JL. Nutrición Hospitalaria Revisión Correspondencia: Endocrine disruptors in artificial nutrition. Published online 2018. doi:10.20960/nh.1833
 42. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40(1):241-258. doi:10.1016/j.etap.2015.06.009
 43. Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disruptors and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;19:105-111. doi:10.1016/j.coph.2014.08.006
 44. Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. Shared decision-making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2017;100(12):2159-2171. doi:10.1016/j.pec.2017.06.030
 45. Navalón E. *Mejorar Nuestro Ambiente Para Combatir La Diabetes.*; 2020. https://issuu.com/umhsapiens/docs/sapiens27_05mayo_issuu/s/10517640
 46. Ehrlich S, Lambers D, Baccarelli A, Khoury J, Macaluso M, Ho SM. Endocrine Disruptors: A Potential Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol*. 2016;33(13):1313-1318. doi:10.1055/s-0036-1586500
 47. Bisfenol A - ECHA.
 48. Equipo de investigación de Toxic Body del Observatorio de la Alimentación de la Universidad de Barcelona. Contaminantes químicos ambientales presentes en los alimentos. Published online 2017. <http://www.ub.edu/toxicbody/wp-content/uploads/2018/02/AF-e-guia-buenas-practicas-CAST.pdf>
 49. The project - OBERON.
 50. Oțelea MR, Jinga V, Rașcu AȘC, et al. Occupational exposure to urinary bladder carcinogens - risk factors, molecular mechanisms and biomarkers. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(4):1021-1032.
 51. Viegas S, Viegas C, Oppliger A. Occupational Exposure to Mycotoxins: Current Knowledge and Prospects. *Ann Work Expo Heal*. 2018;62(8):923-941. doi:10.1093/annweh/wxy070
 52. Vicente Pardo JM. Enfermedades respiratorias por exposición a amianto, aspectos clínico-laborales y médico-legales. *Med Segur Trab (Madr)*. 2014;60(236):508-526. doi:10.4321/s0465-546x2014000300005
 53. Bensefa-Colas L, Telle-Lamberton M, Faye S, et al. Occupational contact urticaria: Lessons from the French National Network for Occupational Disease Vigilance and Prevention (RNV3P). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1453-1461. doi:10.1111/bjd.14050
 54. Donaire-Gonzalez D, Curto A, Valentín A, et al. Personal assessment of the external exposome during pregnancy and childhood in Europe. *Environ Res*. 2019;174(October 2018):95-104. doi:10.1016/j.envres.2019.04.015
 55. Robinson O, Vrijheid M. The Pregnancy Exposome. *Curr Environ Heal reports*. 2015;2(2):204-213. doi:10.1007/s40572-015-0043-2
 56. Agier L, Basagaña X, Hernandez-Ferrer C, et al. Association between the pregnancy exposome and fetal growth. *Int J Epidemiol*. 2020;49(2):572-586. doi:10.1093/ije/dyaa017
 57. Grova N, Schroeder H, Olivier JL, Turner JD. Epigenetic and neurological impairments associated with early life exposure to persistent organic pollutants. *Int J Genomics*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/2085496
 58. Kortén I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:38-46. doi:10.1016/j.prv.2016.08.008

59. Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Heal reports*. 2016;3(3):258-269. doi:10.1007/s40572-016-0098-8
60. Pieters N, Janssen BG, Dewitte H, et al. Biomolecular markers within the core axis of aging and particulate air pollution exposure in the elderly: A cross-sectional study. *Environ Health Perspect*. 2016;124(7):943-950. doi:10.1289/ehp.1509728
61. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17312-17315. doi:10.1073/pnas.0407162101
62. Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health study: Population based cohort study. *BMJ*. 2014;349(December):1-11. doi:10.1136/bmj.g6674
63. McDonnell BJ, Yasmin, Butcher L, et al. The age-dependent association between aortic pulse wave velocity and telomere length. *J Physiol*. 2017;595(5):1627-1635. doi:10.1113/JP273689
64. Müezziner A, Zaineddin AK, Brenner H. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2014;15(3):192-201. doi:10.1111/obr.12126
65. Liang G, Schernhammer E, Qi L, Gao X, de Vivo I, Han J. Associations between rotating night shifts, sleep duration, and telomere length in women. *PLoS One*. 2011;6(8):4-8. doi:10.1371/journal.pone.0023462
66. Santolini M, Barabási AL. Predicting perturbation patterns from the topology of biological networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(27):E6375-E6383. doi:10.1073/pnas.1720589115
67. Agache I, Miller R, Gern JE, et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(3):449-463. doi:10.1111/all.13690
68. 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



