

O expossoma humano desvendando o impacto do ambiente sobre a saúde: promessa ou realidade?

Kelly Polido Kaneshiro Olympio¹ , Fernanda Junqueira Salles¹ , Ana Paula Sacone da Silva Ferreira¹ , Elizeu Chiodi Pereira¹ , Allan Santos de Oliveira¹ , Isabelle Nogueira Leroux¹ , Flávia Bosquê Alves Vieira¹ 

¹ Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Saúde Ambiental. São Paulo, SP, Brasil

^{II} Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Saúde Ambiental. Grupo de Pesquisa eXsat. Expossoma e Saúde do Trabalhador. The Human Exposome Research Group. São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Levando em consideração a natureza inovadora da abordagem do expossoma humano, apresentamos o estado da arte dos estudos sobre expossoma, e discutimos os desafios e perspectivas atuais nessa área. Foram realizadas diversas atividades de leitura e discussão pelo grupo eXsat (Expossoma e Saúde do Trabalhador), com sistematização da literatura da área publicada entre janeiro de 2005 e janeiro de 2017, disponíveis nas bases de dados PubMed e Web of Science. O presente comentário traz uma análise da temática de forma a incentivar a disseminação da abordagem do expossoma nos estudos da área de Saúde Pública.

DESCRITORES: Poluentes Ambientais, efeitos adversos. Medição de Risco. Epidemiologia. Toxicologia. Saúde Ambiental. Ciência da Exposição.

Correspondência:

Kelly Polido Kaneshiro Olympio
Av. Dr Arnaldo, 715 Cerqueira César
01246-904 São Paulo, SP, Brasil
E-mail kellypko@usp.br

Recebido: 5 jan 2018

Aprovado: 21 fev 2018

Como citar: Olympio KPK, Salles FJ, Ferreira APSS, Pereira EC, Oliveira AS, Leroux IN, et al. O expossoma humano desvendando o impacto do ambiente sobre a saúde: promessa ou realidade? Rev Saude Publica. 2019;53:6.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

O progresso no estudo da ciência da exposição iniciou-se com o interesse nas origens ambientais das doenças humanas, o que trouxe avanços relevantes para a saúde pública e ocupacional^{1,2}. Na primeira metade do século 20, cientistas e engenheiros da área da saúde já possuíam instrumentos de medição da exposição disponíveis, o que possibilitou iniciar a construção mais aprimorada das relações de exposição-resposta para doenças ocupacionais. Como descreve Rappaport¹ (2011), os trabalhos científicos nessa temática foram desenvolvidos primeiro em minas e fábricas e visavam medir a poeira e os compostos químicos transportados pelo ar. Entre as décadas de 50 e 70, iniciaram-se os estudos sobre poluentes urbanos, incluindo contaminantes da água e do ar. Enquanto as primeiras técnicas de amostragem pessoal eram realizadas em locais de trabalho nos anos 60, na década de 70, as primeiras leis americanas associadas à exposição foram criadas. Essas leis estabeleceram a OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*), para fixar e obrigar o cumprimento dos limites de exposição no local de trabalho, e a EPA (*Environmental Protection Agency*), para avaliar riscos e regular contaminantes na água e no ar. Apesar do imensurável progresso que a criação dessas agências representou para a ciência da exposição, a criação dessas duas agências resultou em uma separação entre os profissionais da área de exposição, e dividiu a formação profissional e o delineamento de estudos dependendo da fonte de exposição, se ocupacional ou ambiental¹.

Considerando esse breve histórico, apesar dos avanços, a toxicologia ambiental e a ocupacional começaram a ser tratadas como áreas independentes no que diz respeito ao direcionamento de projetos e formação profissional e científica. Essa separação fomentou a realização de pesquisas que envolviam, majoritariamente, químicos de importância regulatória, enquanto desencorajou a descoberta de outras fontes de exposições que podem ser responsáveis pela maioria das doenças¹. Muitas pesquisas existentes na área de epidemiologia ambiental lidam com dados secundários e concentram investigações em exposições particulares que avaliam os efeitos da contaminação da água, ar, dieta, estresse, diferentes estilos de vida ou tipos de infecção sobre desfechos em saúde. Essas informações refletem a maneira histórica de se fazer ciência, como uma torta, na qual cada grupo de pesquisadores trata de um pedaço. Essa divisão limitada da torta da ciência leva à separação científica e confunde a definição de exposições ambientais.

A toxicologia moderna investiga uma grande variedade de perigos, tanto os antigos que continuam necessitando de enfrentamento, quanto aqueles emergentes³. Para alcançar seus objetivos e avançar no conhecimento, a área tem se apoiado em ferramentas ligadas ao genoma e à toxicogenômica. A grande complexidade de rotas metabólicas, considerando a biologia da exposição, deve ser estudada quando são investigadas as interações entre genes e meio ambiente. Durante o ciclo de vida, os indivíduos estão expostos simultaneamente a uma grande variedade de fatores. Todas as categorias desses fatores de exposição (exposição externa geral, exposição externa específica e exposição interna) podem contribuir para o estabelecimento de doenças crônicas; por isso, todos os fatores de risco de interesse deveriam ser investigados coletivamente, e não individualmente⁴.

Para melhor conduzir os estudos nesta era de complexidade de realidades e avalanche de informações, a toxicologia precisa de uma ligação mais próxima com muitas outras disciplinas, como a epidemiologia e a bioinformática. É necessário atentar-se ao fato de que velhos perigos continuam na lista de prioridades a serem estudadas e discutidas, como exposição a chumbo; todavia, diariamente, moléculas são produzidas para satisfazer o conforto da sociedade moderna. Essas moléculas também possuem um efeito biológico. Entre a descoberta de uma molécula e o estudo de sua toxicidade há uma lacuna de tempo. Nesse período, a população pode apresentar desfechos em saúde antes que a toxicidade da molécula seja comprovada e sua regulação, realizada.

A compreensão da extensão da diversidade genômica entre os seres humanos, o reconhecimento da ligação entre fenótipos e doenças e a descoberta das exposições ambientais prejudiciais

para a nossa saúde são questões que continuam a ser enfrentadas pela ciência⁵. Nesse sentido, a fragmentação da pesquisa epidemiológica simboliza um obstáculo na identificação das principais exposições⁴. A utilização de modelos de risco inapropriados e a limitação atual nos instrumentos de mensuração podem colaborar para que os principais fatores de risco ambientais permaneçam desconhecidos, subestimados ou limitados, visto que as exposições que mais impactam na saúde podem estar em sinergia com outras exposições ou fatores biológicos ou comportamentais⁶. Por este motivo, os estudos baseados em epidemiologia molecular traduzem-se em uma importante ferramenta para investigar os efeitos à saúde em várias circunstâncias de exposição em humanos. Os bancos de bioespécimes são de extrema relevância para os estudos de marcadores biológicos específicos de determinadas doenças. Já no campo da toxicogenômica, enzimas e seus genes codificantes e o metabolismo de agentes exógenos são usados para investigar fatores ambientais da exposição ao efeito, e a identificação do polimorfismo desses genes indica potenciais modificadores da patogênese de doenças ambientais³.

O Conceito e o Método do Exposoma

Neste contexto, a necessidade de considerar diferentes exposições no mesmo delineamento epidemiológico levou ao surgimento do conceito de exposoma. Esse termo foi desenvolvido por Wild⁷ em 2005 e compreende a totalidade das exposições humanas durante toda a vida, desde o momento da concepção até a morte. Miller e Jones⁸ refinaram o conceito de exposoma como a medida cumulativa de influências ambientais e respostas biológicas associadas, incluindo exposições do ambiente, dieta, comportamento e processos endógenos, ao longo da vida. O exposoma está alicerçado concomitantemente em três domínios. Os fatores internos são aqueles únicos dos indivíduos, como fisiologia, idade, morfologia corporal e o genoma do indivíduo; os fatores externos gerais incluem condição socioeconômica, fatores sociodemográficos e o local de residência; e os fatores externos específicos englobam dieta, exposições ambientais e ocupacionais e estilo de vida, entre outros^{1,4}.

Uma visão coerente da exposição ambiental reconhece que os efeitos tóxicos são mediados por químicos que alteram moléculas críticas, células e processos fisiológicos dentro do corpo. Portanto, podemos considerar o ambiente como o ambiente químico interno do corpo e as exposições como as quantidades de químicos biologicamente ativos neste ambiente interno⁴. Sob esse ponto de vista, as exposições podem ter origem a partir de químicos (toxicantes) provenientes do ar, da água ou dos alimentos, mas também inclui químicos produzidos por inflamação, estresse oxidativo, peroxidação lipídica, inflamações, flora intestinal e outros processos naturais^{4,9,10}. Esse ambiente químico interno é dinâmico por causa de mudanças em fontes internas e externas, envelhecimento, infecções, estilo de vida, estresse, fatores psicológicos e doenças preexistentes^{10,11}.

Catálogos recentes mostram que humanos estão expostos a muitos estressores químicos ao longo da vida. Por exemplo, por meio do *US Toxic Substances Control Act*, a EPA compilou 84.000 químicos aos quais existe risco de exposição. Foram identificados 3.600 toxicantes na *Toxic Exposome Database* e outros 13.000 na *Comparative Toxicogenomics Database*¹². Rappaport et al.¹³ relacionaram o risco de doenças crônicas com a concentração de 1.561 químicos no sangue, derivados de dieta, poluentes, drogas ou endógenos. Desses químicos, apenas 300 têm sido avaliados em estudos clínicos e epidemiológicos, o que indica a importância de expandir as pesquisas para além do metabolismo endógeno, incluindo a atividade de vários químicos ativos. O estudo do exposoma inclui análises de pequenas moléculas, produtos do metabolismo (exposições endógenas); estressores não químicos, como radiação e clima; e exposição a misturas complexas, como poluição do ar e da água. Fatores endógenos como estresse oxidativo, interação entre agentes exógenos e o metabolismo, mecanismos de reparação do DNA e mutações também devem ser considerados quando se pretende estudar o exposoma humano¹⁴⁻¹⁶.

Avaliar muitas exposições simultaneamente pode providenciar uma análise mais precisa do impacto do ambiente sobre a saúde humana⁶. Para isso, a caracterização do exposoma

pode seguir duas estratégias: *bottom-up* e *top-down*. Na primeira, químicos de cada fonte externa de uma exposição individual são selecionados e medidos em cada ponto do tempo. Na segunda, todos os químicos e seus metabólitos são avaliados de acordo com o perfil e classes de toxicantes que causam doenças: metais, eletrófilos reativos, disruptores endócrinos, moduladores de respostas imune e agentes que se ligam a receptores celulares^{4,10,17,18}. Considerando essas estratégias, Rappaport¹ propõe a aplicação de uma abordagem *top-down* baseada em biomonitoramento com amostragem de sangue. Nesse caso, devido ao fato de as fontes e os níveis de exposição mudarem ao longo do tempo, o exposoma pode ser caracterizado por análise das amostras de sangue obtidas em estágios críticos da vida. Mais recentemente, o grupo de pesquisa do mesmo autor tem proposto esta biomonitorização com a coleta de saliva total¹⁹.

A fim de sequenciar o exposoma, métodos de análises de dados de alta performance podem ser usados para descobrir relações entre exposição, genoma e doenças de interesse, principalmente as doenças crônicas de causas desconhecidas. Há evidências de que as variantes genéticas explicam uma fração limitada – 10% a 30% – da variabilidade do risco de doenças crônicas^{1,4}, o que indica o papel expressivo das exposições ambientais e da interação entre fatores ambientais e genéticos²⁰. No contexto de doenças alérgicas, por exemplo, as pesquisas genéticas providenciam *insights* sobre os mecanismos envolvidos em sua ocorrência. O mesmo raciocínio pode ser aplicado em outros casos, como no da diabetes tipo II ou no da obesidade. Diversos fatores de risco ambientais e de estilo de vida (urbanização, poluição do ar, exposição ocupacional, infecções virais, fumo, dieta etc.) têm sido associados com o desenvolvimento de asma e doenças alérgicas, o que revela a relevância de se considerar o conjunto das exposições na etiologia das doenças⁶.

Ao discutir e avaliar o conceito, é importante fazer a distinção entre a metodologia exposômica e o fenômeno subjacente a ser medido¹¹. O exposoma é uma compilação de exposições não genéticas que influenciam a saúde humana. Seu estudo se dá pela metodologia exposômica, a qual envolve a medição simultânea de uma série de biomarcadores²¹, possível pelos avanços ocorridos nas ciências laboratoriais. Atualmente, a interpretação simultânea de milhares de compostos individuais, como metabólitos, proteínas, lipídios e transcritos, é uma realidade. As tecnologias de alto desempenho como as *omics* (metabolômica, proteômica, adutômica, transcriptômica, lipidômica etc.), aliadas aos dispositivos de avaliação de exposição a poluentes, e os questionários de avaliação de exposição passada e estilo de vida compõem a mensuração das três dimensões anteriormente descritas do exposoma: interna, externa geral e externa específica. O uso dessas tecnologias em delineamentos epidemiológicos longitudinais e com processamento potente de grandes bancos de dados pode levar a conclusões de forma mais rápida que nos estudos de grupos isolados²². Modelos estatísticos que permitam a integração das informações obtidas poderão aprimorar os estudos de avaliação de risco, contribuir com a prevenção de doenças e gerar diagnósticos precisos e personalizados para a medicina²³.

O que tem sido Desenvolvido nos Estudos do Exposoma?

Alguns leitores podem considerar o conceito de exposoma desanimador, principalmente pela ideia de medir todas as exposições às quais um indivíduo tenha sido submetido ao longo da vida e prever seu impacto na saúde; todavia, grandes estudos de coorte já têm sido conduzidos no mundo considerando os princípios do exposoma. Tais estudos têm aumentado a acurácia de associações estimadas entre exposições, efeitos e condições à saúde²⁴. O *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) tem financiado o conceito de exposoma, suportando estudos que têm sido definidos como *exposomic in nature*¹⁸. O instituto traçou o objetivo de transformar a ciência da exposição e tem identificado a aplicação do conceito de exposoma em seus estudos como uma estratégia. Ele planeja avançar na caracterização da avaliação da exposição ambiental, tanto em níveis individuais, quanto populacionais, por meio de ferramentas e tecnologias de medições em multiescala. O instituto fundou o projeto Hercules (*Health and Exposome Research Center*:

Understanding Lifetime Exposures), com o objetivo de entender as exposições ao longo da vida, com sede na Emory University (Atlanta, EUA) e colaboração de universidades como Berkeley e Harvard^{6,18}.

Na Europa, diversos projetos que consideram abordagens exposômicas estão em andamento. O EXPOsOMICS é um projeto de pesquisa, liderado pelo *Imperial College* (Londres); o HELIX (*The Human Early-Life Exposome*) está principalmente alocado no Instituto de Salud Global de Barcelona; e o HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*) tem coordenação conjunta de pesquisadores da França e da Grécia. Todos são fortemente financiados pela União Europeia e compostos por institutos de pesquisas de vários países.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, o exposoma é uma realidade em pleno curso e não mais uma promessa. O uso conjunto de ferramentas de epidemiologia, bioinformática e toxicologia pode promover o avanço do conhecimento das causas de desfechos em saúde pública para as quais o sequenciamento genômico não esclareceu por completo. Pesquisas da área de saúde pública deverão, cada vez mais, incluir tais ferramentas nos estudos de suas coortes populacionais. Havendo sucesso na caracterização do exposoma, determinantes genéticos e ambientais de doenças poderão ser avaliados concomitantemente no mesmo estudo, em que interações entre gene e ambiente são examinadas^{6,18}. Por isso, o exposoma representa uma mudança de paradigma do conceito de fazer ciência, saindo do binômio exposição única – desfecho para o reconhecimento definitivo de que a saúde é impactada por múltiplas exposições. Com a metodologia exposômica disponível, tal reconhecimento pode ser concretizado em novos delineamentos de estudos¹². Essa proposta poderá resolver o impasse antigo do que é *nature* (herdado) e do que é *nurture* (adquirido)⁴.

Devemos considerar que o conceito do exposoma encontra-se em plena adolescência, com 13 anos de idade, desde que Christopher Wild o cunhou, em 2005. Assim, para o avanço das pesquisas exposômicas, as quais integram múltiplas áreas científicas, há os desafios da obtenção de vultuosos financiamentos; da integração de conhecimento, o que determina o trabalho de grandes grupos de pesquisa; e da análise de grandes bancos de dados, assunto transversal a diversas áreas do saber, como a estatística, ciência da computação, biomedicina, epidemiologia e saúde pública^{3,12,25}. As dificuldades no campo da bioinformática são muitas porque as variáveis podem estar altamente correlacionadas e sempre há riscos de correlações espúrias¹². Não basta obter os dados e realizar as correlações. Os dados precisam tornar-se informação confiável e a epidemiologia tem papel fundamental nesse ponto. Apesar de todos os desafios discutidos, as pesquisas sobre exposoma são uma realidade em andamento, e deverão incluir o treinamento de um novo corpo de cientistas, os quais deverão estar conscientes da necessidade de uma formação transdisciplinar¹². Tais líderes na área do exposoma humano deverão servir de ponte entre os múltiplos campos da investigação e trabalhar em consórcios ou times com capacidades científicas que se complementam e, conseqüentemente, avançam nas respostas que a ciência busca. Com isso, espera-se uma nova geração de pesquisadores, principalmente biomédicos, epidemiologistas e cientistas da exposição e da computação, além de programas de pesquisa inovadores e transcontinentais. O exposoma abre uma nova era para pensar e trabalhar a ciência.

REFERÊNCIAS

1. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011;21(1):5-9. <https://doi.org/10.1038/jes.2010.50>
2. Holland N. Future of environmental research in the age of epigenomics and exposomics. *Rev Environ Health*. 2017;32(1-2):45-54. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0032>

3. Pesch B, Brüning T, Frentzel-Beyme R, Johnen G, Harth V, Hoffmann W, et al. Challenges to environmental toxicology and epidemiology: where do we stand and which way do we go? *Toxicol Lett.* 2004;151(1):255-66. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.02.020>
4. Rappaport SM, Smith MT. Environment and disease risks. *Science.* 2010;330(6003):460-1. <https://doi.org/10.1126/science.1192603>
5. Paolini-Giacobino A. Post genomic decade: the epigenome and exposome challenges. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13321. <https://doi.org/10.4414/smw.2011.13321>
6. Siroux V, Agier L, Slama R. The exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur Respir Rev.* 2016;25(140):124-9. <https://doi.org/10.1183/16000617.0034-2016>
7. 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):1847-50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>
8. Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci.* 2014;137(1):1-2. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft251>
9. Peters A, Hoek G, Katsouyanni K. Understanding the link between environmental exposure and health: does the exposome promise too much? *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(2):103-5. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200643>
10. Escher BI, Hackermüller J, Polte T, Scholz S, Aigner A, Altenburger R, et al. From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ Int.* 2017;99:91-106. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.029>
11. Wild CP, Scalbert A, Herceg Z. Measuring the exposome: a powerful basis for evaluating environmental exposures and cancer risk. *Environ Mol Mutagen.* 2013;54(7):480-99. <https://doi.org/10.1002/em.21777>
12. Manrai AK, Cui Y, Bushel PR, Hall M, Karakitsios S, Mattingly CJ, et al. Informatics and data analytics to support exposome-based discovery for public health. *Ann Rev Public Health.* 2017;38:279-94. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-082516-012737>
13. 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):769-74. <https://doi.org/10.1289/ehp.1308015>
14. Go YM, Jones DP. Redox biology: interface of the exposome with the proteome, epigenome and genome. *Redox Biol.* 2014;2:358-60. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.032>
15. Nakamura J, Mutlu E, Sharma V, Collins L, Bodnar W, Yu R, et al. The endogenous exposome. *DNA Repair (Amst).* 2014;19:3-13. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2014.03.031>
16. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015;5:71-9. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.03.004>
17. Liroy PJ, Rappaport SM. Exposure science and the exposome: an opportunity for coherence in the environmental health science. *Environ Health Perspect.* 2011;119(11):A466-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104387>
18. DeBord DG, Carreón T, Lentz TJ, Middendorf PJ, Hoover MD, Schulte PA. Use of the “exposome” in the practice of epidemiology: a primer on omic technologies. *Am J Epidemiol.* 2016;184(4):302-14. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv325>
19. Bessonneau V, Pawliszyn J, Rappaport SM. The saliva exposome for monitoring of individual's health trajectories. *Environ Health Perspect.* 2017;125(7):077014. <https://doi.org/10.1289/EHP1011>
20. Rappaport SM. Genetic factors are not the major causes of chronic diseases. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154387>
21. Pećina-Šlaus N, Pećina M. Only one health, and so many omics. *Cancer Cell Int.* 2015;15:64. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0212-2>
22. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol.* 2012;41(1):24-32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>
23. Li-Pook-Than J, Snyder M. iPOP goes the world: integrated personalized Omics profiling and the road toward improved health care. *Chem Biol.* 2013;20(5):660-6. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.05.001>

24. Slama R, Vrijheid M. Some challenges of studies aiming to relate the exposome to human health. *Occup Environ Med.* 2015;72(6):383-4. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102546>
25. Hernández AF, Tsatsakis AM. Human exposure to chemical mixtures: challenges for the integration of toxicology with epidemiology data in risk assessment. *Food Chem Toxicol.* 2017;103:188-93. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.012>

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp – Processos 2014/20945-2, 2015/21253-0, 2016/11087-8, 2016/07457-4, 2017/14392-9, 2017/15797-2) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes – Processo 441996/2014-0).

Contribuição dos Autores: Concepção e planejamento do estudo: KPKO. Coleta de dados: KPKO, FJS, APSSF, ECP, ASO, INL, FBAV. Análise e interpretação de dados: KPKO, FJS, APSSF, ECP, ASO, INL, FBAV. Preparação e redação do manuscrito: KPKO, FJS, APSSF, ECP, ASO, INL, FBAV. Revisão crítica do manuscrito: KPKO, FJS, APSSF, ECP, ASO, INL, FBAV. Aprovação final: KPKO, FJS, APSSF, ECP, ASO, INL, FBAV.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.