

**MRC Centre for Environment and Health  
Imperial College London**

**Paolo Vineis**

**Ambiente e salute: la nuova ricerca scientifica**

**Chieti, 13 Maggio 2024**

**MRC**  
Centre for Environment & Health

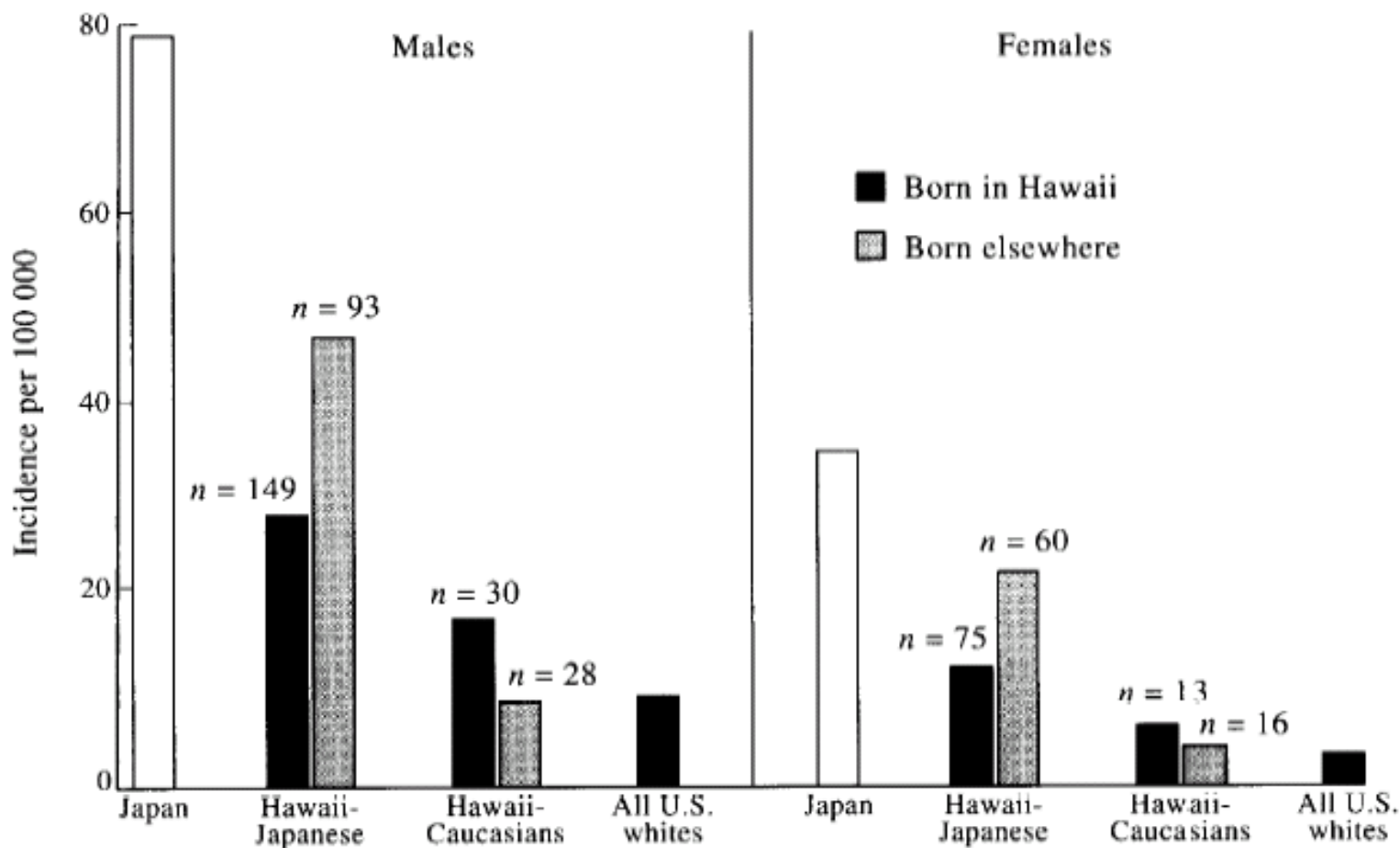
---



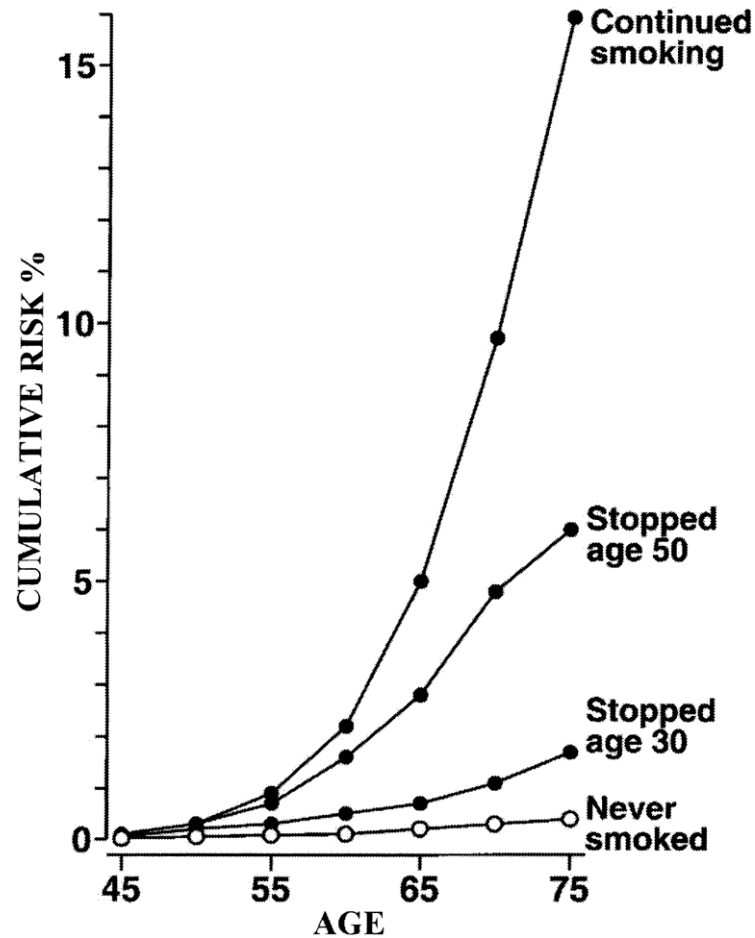
**Imperial College  
London**

# Le cause delle malattie sono genetiche (ereditarie) o ambientali?

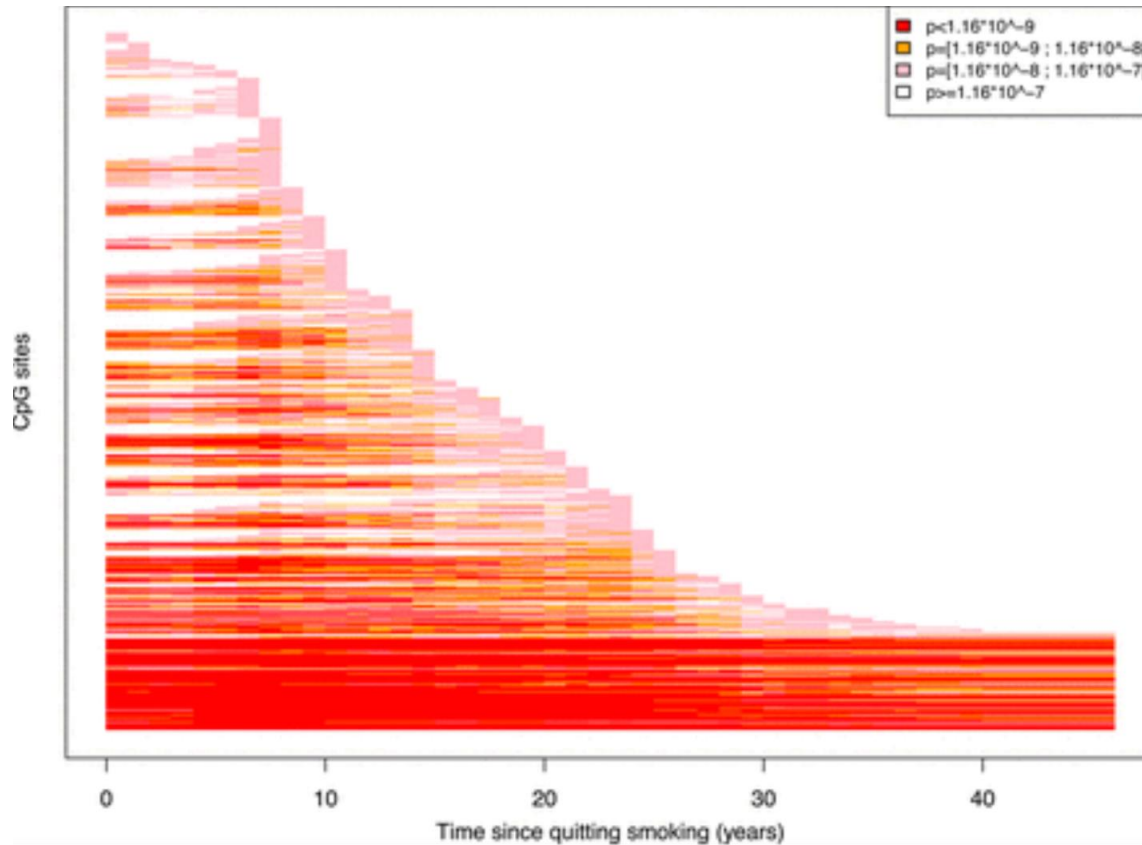
Incidenza del cancro dello stomaco nei Giapponesi e nei Caucasici residenti alle Hawaii, per luogo di nascita, 1973-77



# Rischio cumulativo di morte per tumore al polmone tra gli uomini fumatori (Regno Unito) in base all'età a cui si è smesso di fumare



L'epigenetica descrive i meccanismi biologici sottostanti agli effetti del fumo: qui dopo la cessazione dell'esposizione



From: Dynamics of smoking-induced genome-wide methylation changes with time since smoking cessation. Hum Mol Genet. 2015;24(8):2349-2359.  
doi:10.1093/hmg/ddu751

# Inquinamento atmosferico: il grande smog a Londra nel 1952

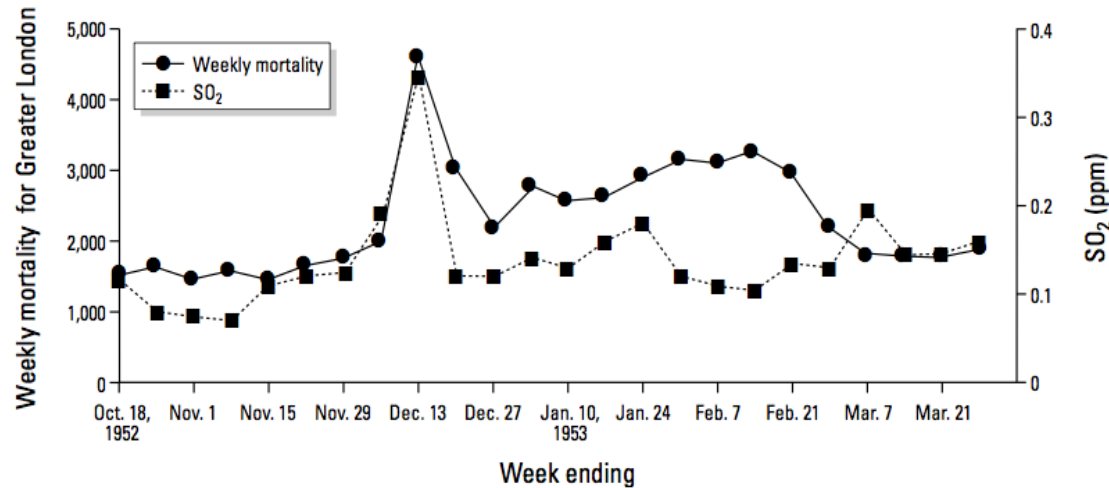
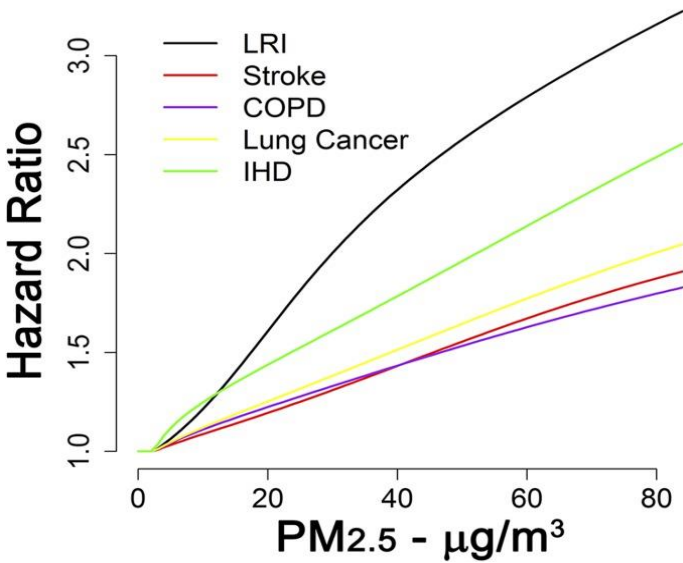
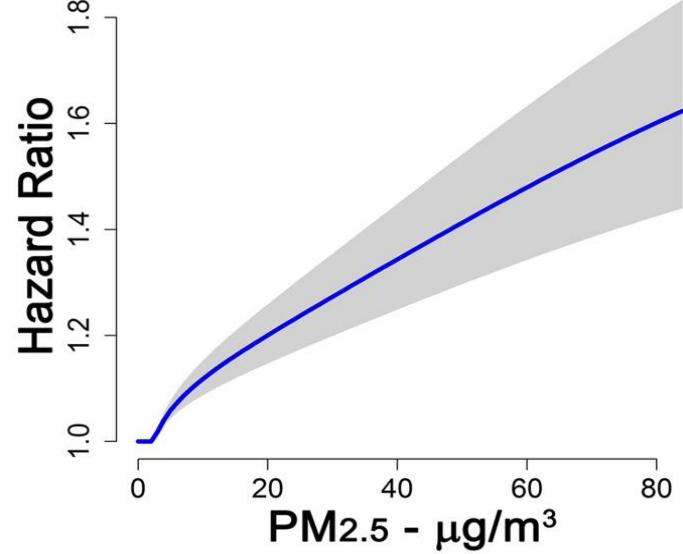
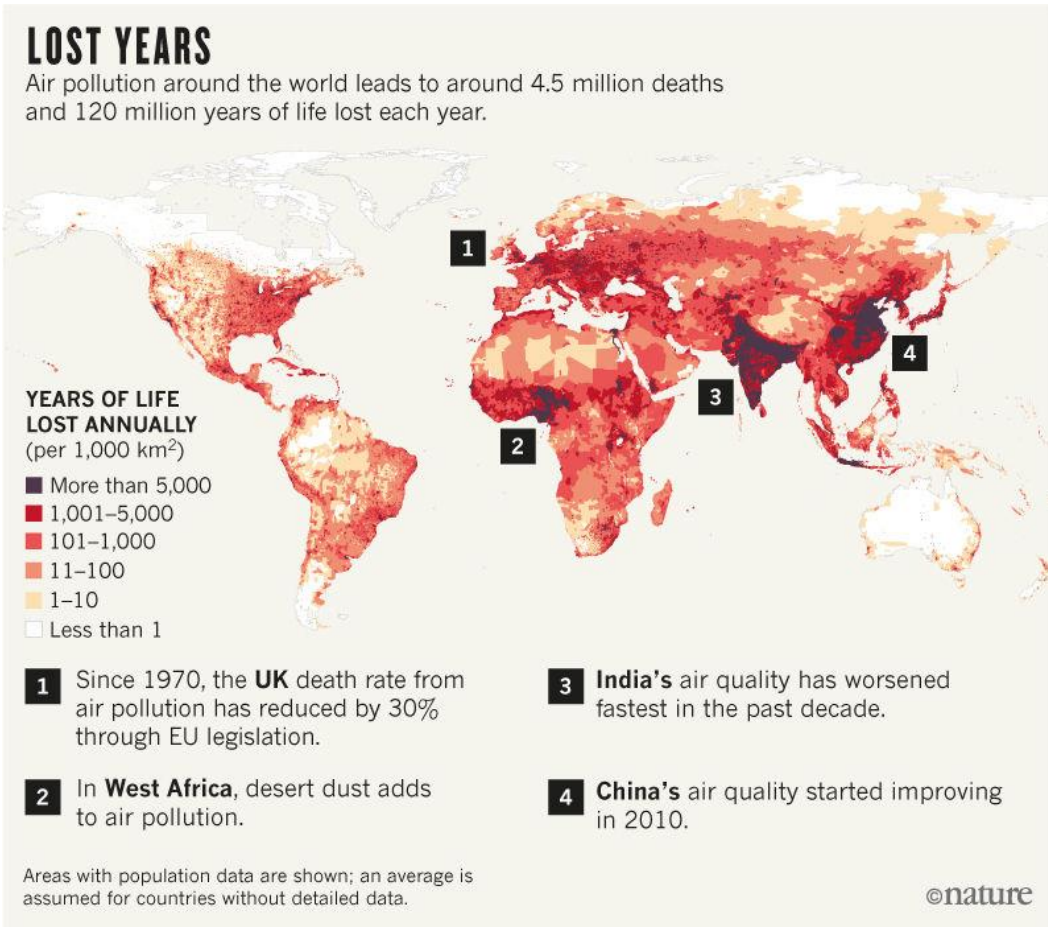


Figure 1. Approximate weekly mortality and SO<sub>2</sub> concentrations for Greater London, 1952–1953.

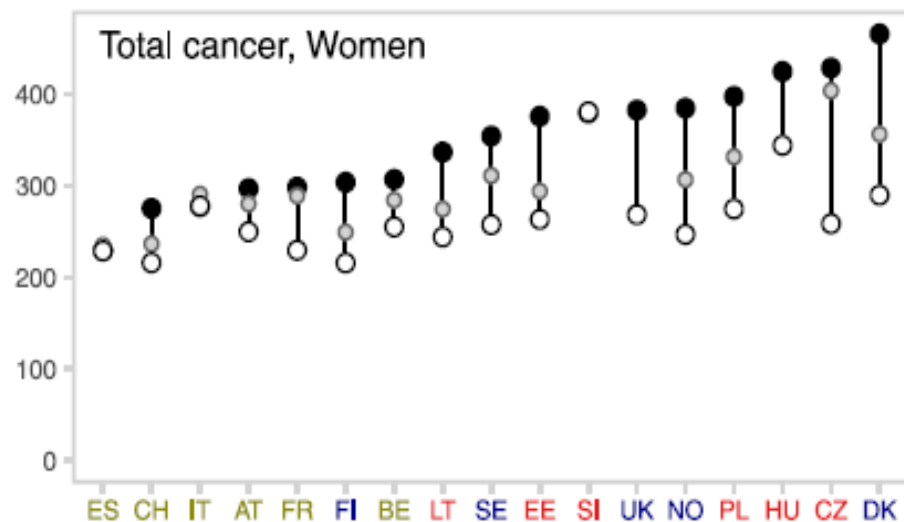
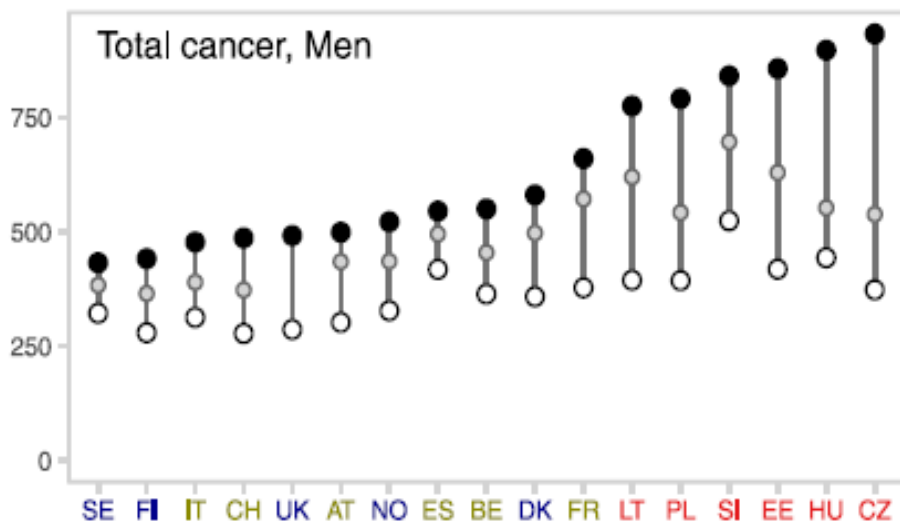




**Rapporti tra PM2.5 e rischio di malattie non-comunicabili**  
**Burnett et al, PNAS 2018**



**Morti da inquinamento atmosferico nel mondo**  
**(Cohen et al, 2016)**



Disuguaglianze tra i Paesi e all'interno dei Paesi nella mortalità totale per cancro, in Europa. Il periodo di osservazione varia tra il 1998 e il 2015, a seconda del Paese. **Vaccarella et al. Lancet Reg Health Eur. 2022 Nov 28;25:100551.**

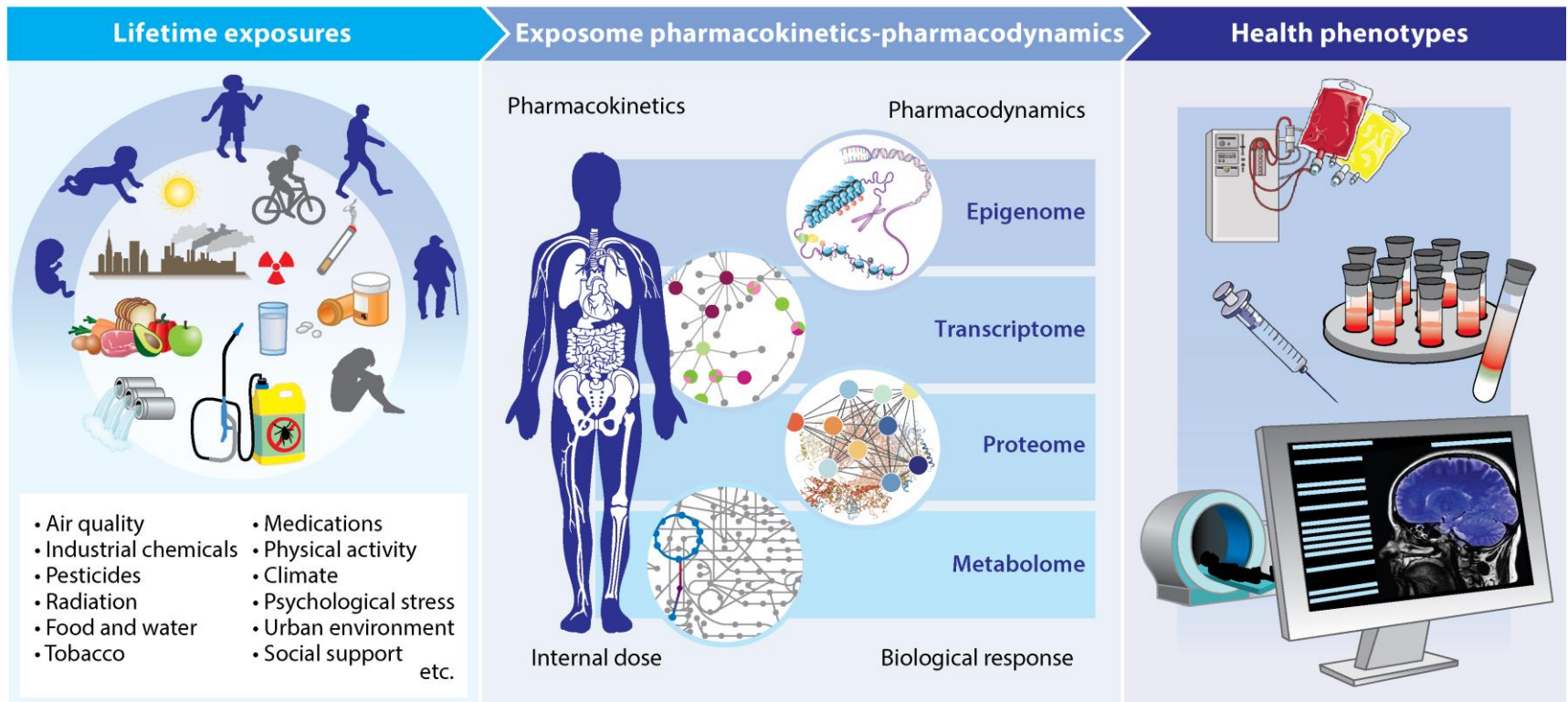
## Dall'epidemiologia all'esposoma

L'epidemiologia ha portato alla scoperta di alcune delle principali cause di malattie croniche, ma la velocità delle scoperte è diminuita negli ultimi decenni

- esposizione a un numero molto alto di sostanze chimiche ma a livelli più bassi
  - meccanismi biologici sconosciuti o poco chiari
- alcuni importanti determinanti sono troppo complessi da studiare con gli strumenti tradizionali
- importanza dei primi anni di vita e dell'intera traiettoria di vita



# Che cosa è l'esposoma

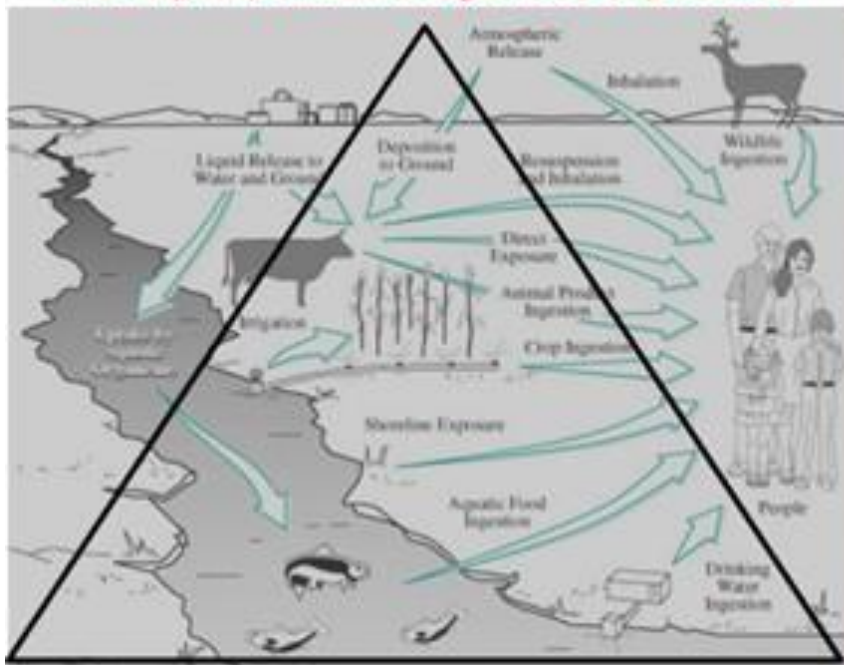


AR Niedzwiecki MM, et al. 2019.  
*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 59:107–27

Diagram courteous of Niedzwiecki et al., 2019

## Bottom-up Exposomics

*Identify important exogenous exposures*



*Measure chemicals in air, water & food*

## Top-down Exposomics

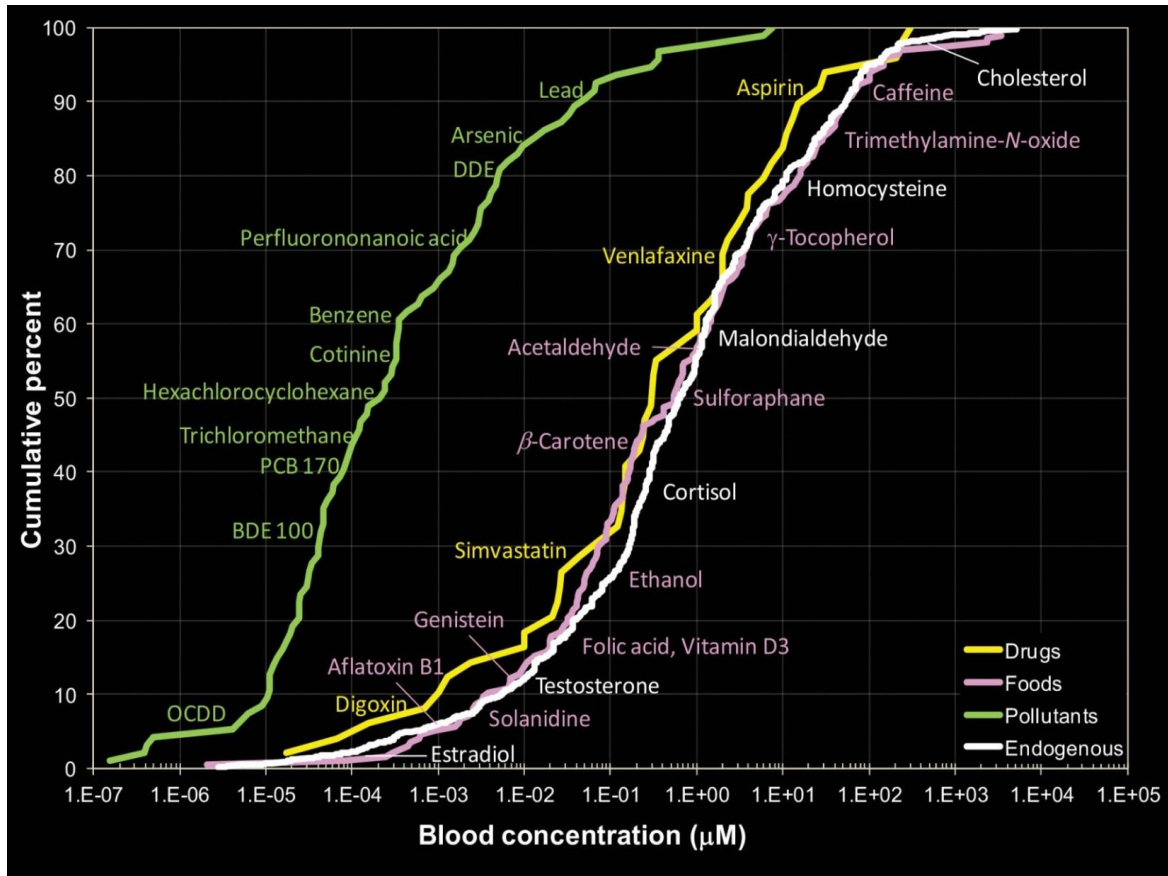
*Measure chemicals in blood*



*Identify all important exposures*

Le due strategie dell'esposoma - Rappaport 2010

## L'esposoma del sangue

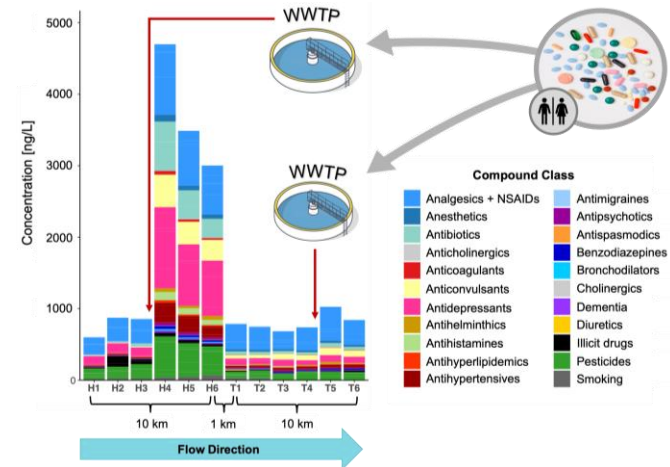
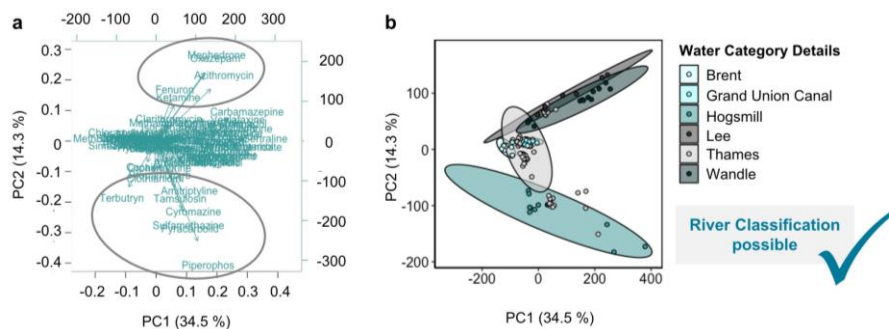


Rappaport, Barupal, Vineis, Wishart, Scalbert, 2014, *Environ. Health Perspect.*

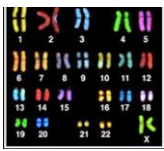
# Il mondo delle esposizioni chimiche

Ci sono centinaia di migliaia di sostanze chimiche nell'ambiente, ma solo il 20% è stato studiato per la tossicità nell'ambito del REACH in Europa.

È possibile andare oltre lo studio di una sostanza alla volta? Quali surrogati utilizzare? Dobbiamo sviluppare metodi di screening, ad esempio per l'esposizione a sostanze nell'acqua, e biomarcatori predittivi surrogati (come le «caratteristiche chiave dei cancerogeni» utilizzate dalla IARC).



Courtesy L Barron, SPH Imperial College London



**GENOME**  
 hereditary information (DNA)  
 Stable, >99% equal between individuals. 1.5% coding genes

**EXPOSOME**  
 dynamic  
 diet, metals, air pollution, stress...

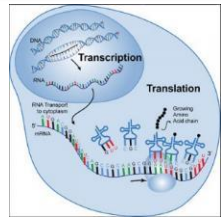


**EPIGENOME**  
 changes in gene expression caused by mechanisms other than DNA sequence  
 tissue and time specific

DNA methylation

miRNAs

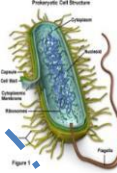
**TRANSCRIPTOME**  
 ME  
 gene expression (RNA)  
 tissue and time specific



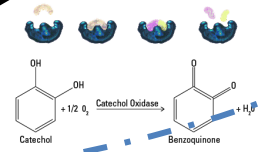
**PROTEOME**  
 Enzymes, cytokines ..  
 tissue and time specific



**METAGENOME**  
 (metatranscriptome, virome...)  
 bacteria and virus  
 1-3% body's mass  
 trillions of microorganisms



**METABOLOME**  
 ME  
 Small molecules, tissue  
 and time specific

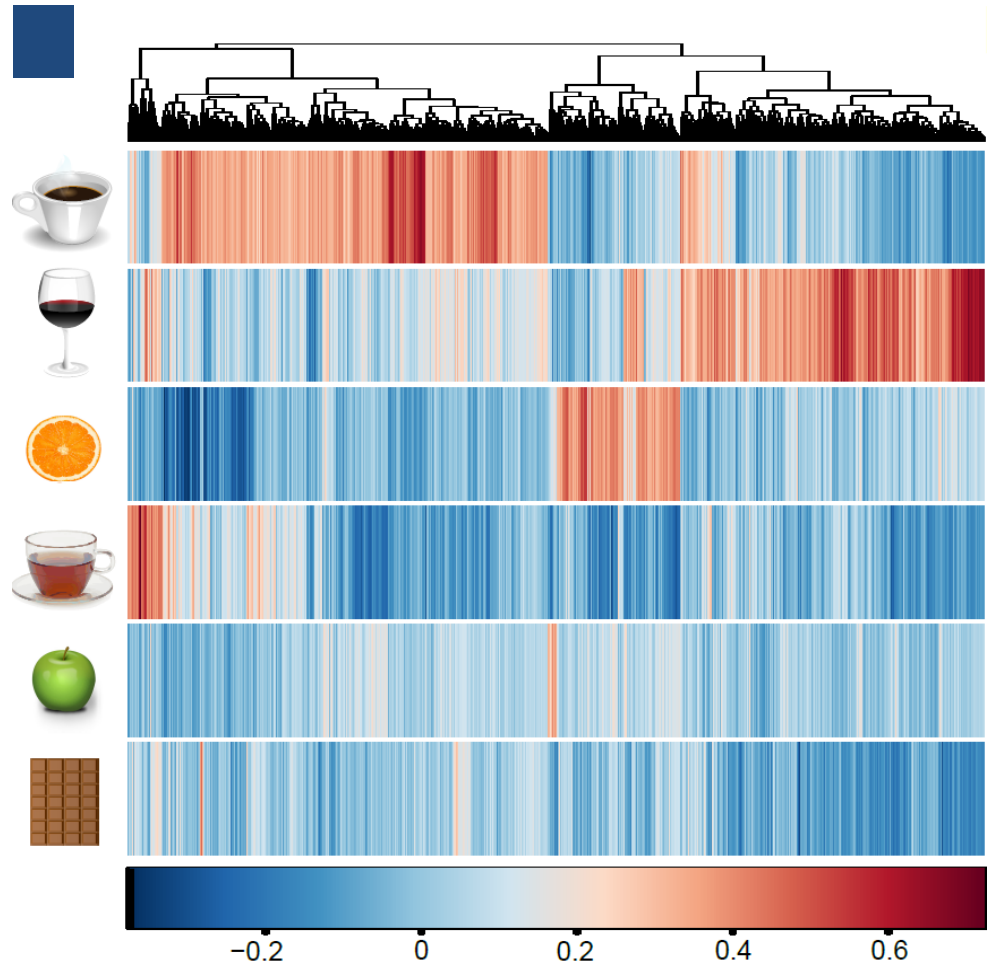


**DISEASOME / PHENOME**



# L'esposoma alimentare: Segnali metabolici associati all'assunzione di cibo

481 soggetti di 4 paesi  
Interviste dietetiche delle 24 ore  
Campioni di urina di 24 ore  
Spettrometria di massa ad alta risoluzione



- 14.000 spettri rilevati dalla spettrometria di massa
- 2.272 spettri correlati all'assunzione di sei diversi alimenti

# Alcune esposizioni possono lasciare impronte digitali caratteristiche nel DNA.

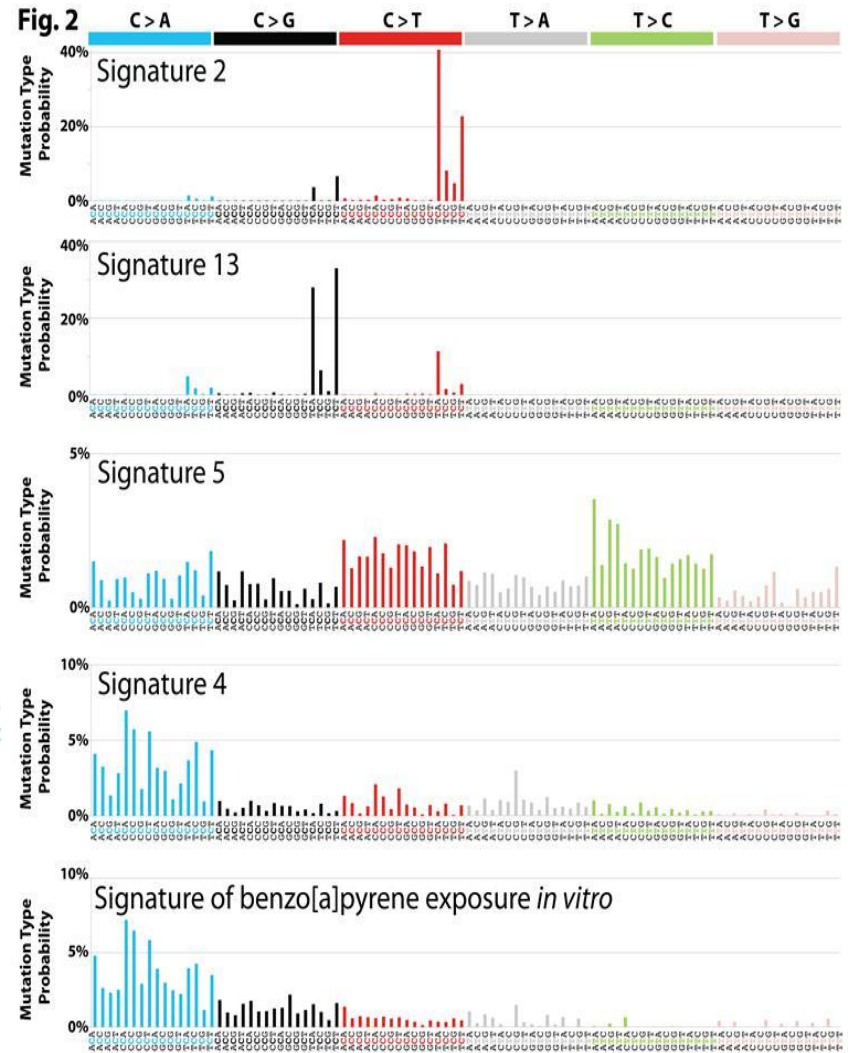
CANCER ETIOLOGY

## Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer

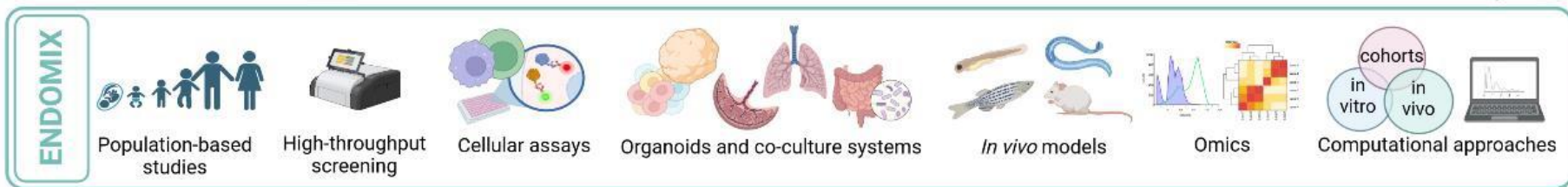
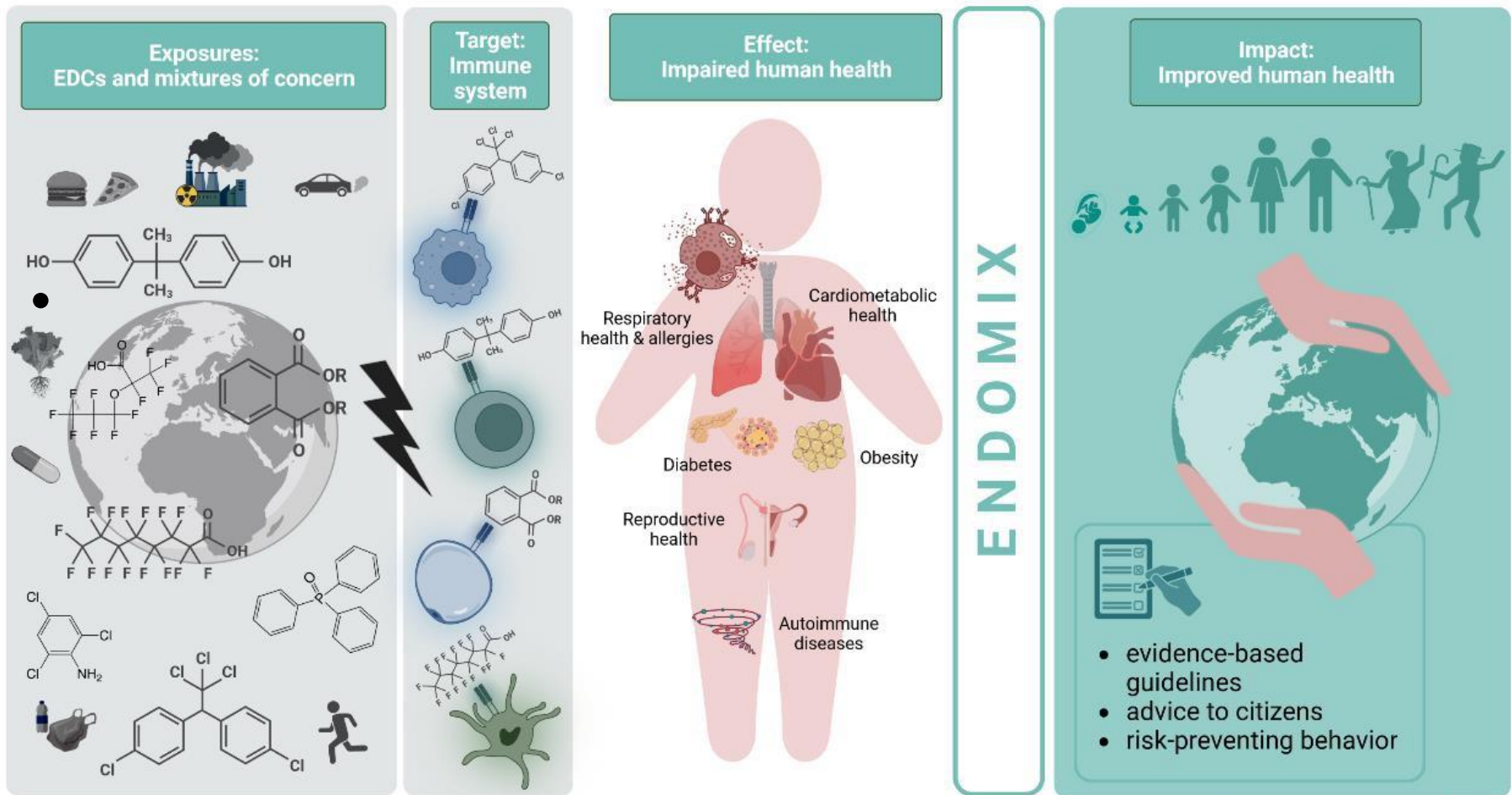
Ludmil B. Alexandrov,<sup>1,2,3\*</sup> Young Seok Ju,<sup>4</sup> Kerstin Haase,<sup>5</sup> Peter Van Loo,<sup>5,6</sup> Iñigo Martincorena,<sup>7</sup> Serena Nik-Zainal,<sup>7,8</sup> Yasushi Totoki,<sup>9</sup> Akihiro Fujimoto,<sup>10,11</sup> Hidewaki Nakagawa,<sup>10</sup> Tatsuhiro Shibata,<sup>9,12</sup> Peter J. Campbell,<sup>7,13</sup> Paolo Vineis,<sup>14,15</sup> David H. Phillips,<sup>16</sup> Michael R. Stratton<sup>7\*</sup>

Tobacco smoking increases the risk of at least 17 classes of human cancer. We analyzed somatic mutations and DNA methylation in 5243 cancers of types for which tobacco smoking confers an elevated risk. Smoking is associated with increased mutation burdens of multiple distinct mutational signatures, which contribute to different extents in different cancers. One of these signatures, mainly found in cancers derived from tissues directly exposed to tobacco smoke, is attributable to misreplication of DNA damage caused by tobacco carcinogens. Others likely reflect indirect activation of DNA editing by APOBEC cytidine deaminases and of an endogenous clocklike mutational process. Smoking is associated with limited differences in methylation. The results are consistent with the proposition that smoking increases cancer risk by increasing the somatic mutation load, although direct evidence for this mechanism is lacking in some smoking-related cancer types.

Tobacco smoking has been associated with | cancer genome sequencing, we recently described

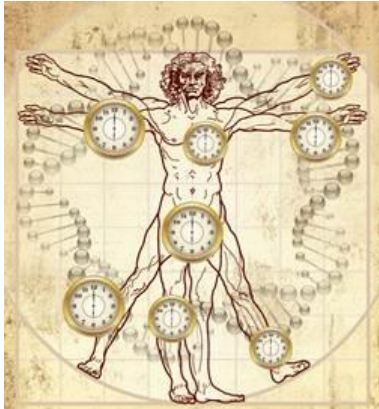


Il fumo di tabacco è una miscela che lascia "firme mutazionali" nel DNA diverse a seconda della sede del tumore e delle sostanze chimiche coinvolte - ad esempio IAP per il tumore al polmone: "firma" 4



Marcatori immunologici intermedi: interferenti endocrini, alterazioni immunitarie, esiti di malattia: ENDOMIX

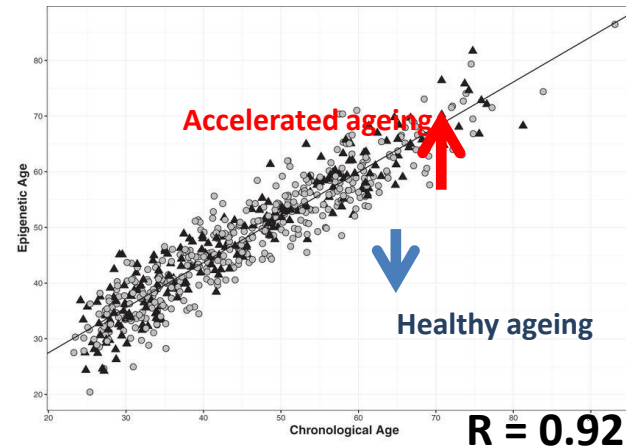




Reproduced from Horvath S, 'DNA methylation age of human tissues and cell types'. Genome biology 2013.



- Predittore multitestuto dell'età basato su 353 siti CpG.
- Permette di stimare l'età biologica della maggior parte dei tessuti e dei tipi di cellule.
- Horvath ha introdotto il concetto di accelerazione epigenetica dell'età (AA).

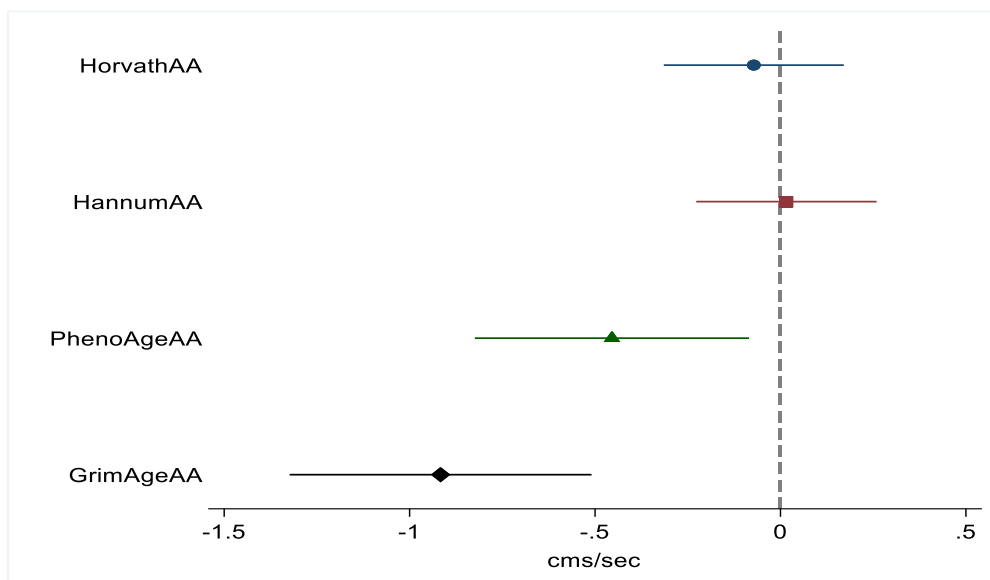
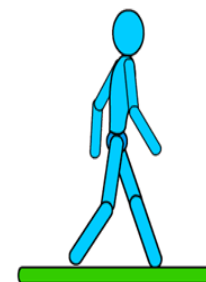




**McCrary et al: GrimAge Outperforms Other Epigenetic Clocks in the Prediction of Age-Related Clinical Phenotypes and All-Cause Mortality. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021 Apr 30;76(5):741-749**

## Velocità del cammino (n=444)

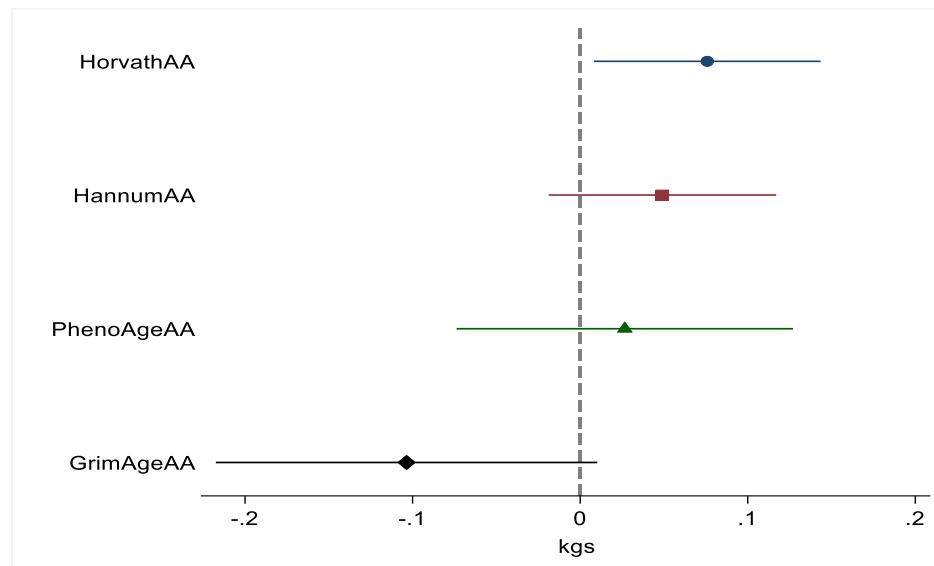
Misurata utilizzando una passerella computerizzata di 4,88 metri con piastre di pressione.



Adjusted for age, sex, socio-economic trajectory, and height

## Forza della presa (n=482)

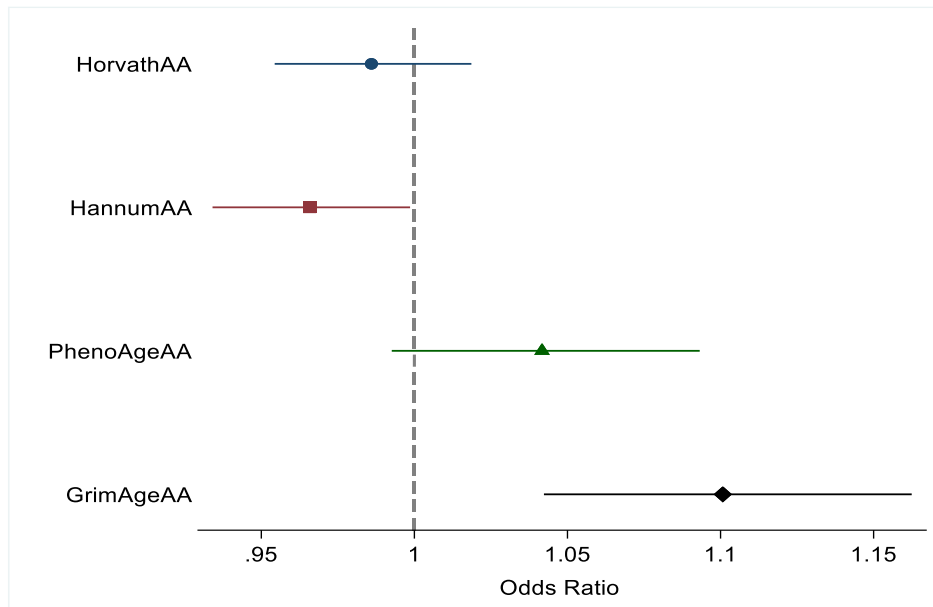
Misurata con un dinamometro - 4 letture - due nella mano dominante e due in quella non dominante



Adjusted for age, sex, socio-economic trajectory, and height



# Polifarmacia = 5+ farmaci



Adjusted for age, sex, socio-economic trajectory



# Dalle prove scientifiche alle scelte politiche attraverso lo studio dei meccanismi: il caso dell'obesità infantile

# I cibi ultraprocescati (UPF): classificazione NOVA

*World Nutrition* Volume 7, Number 1-3, January-March 2016

## The NOVA star is born



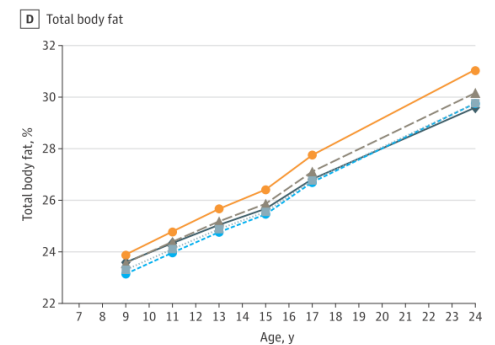
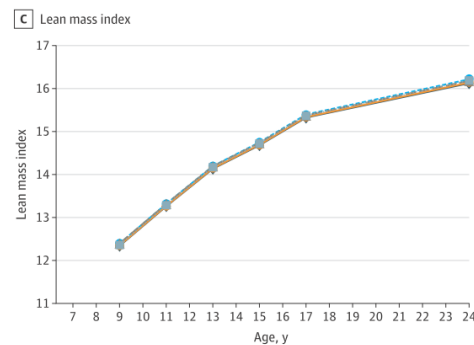
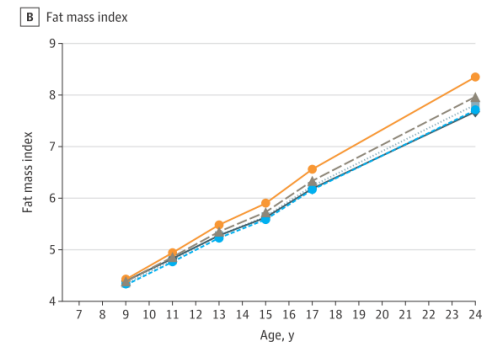
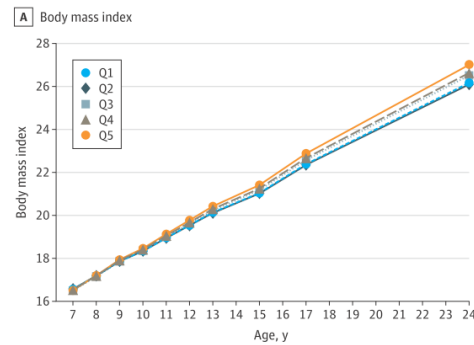
*Top: fruits; grains and legumes; meat stew with beans and vegetables; water.  
Then: fruit flavour popsicles; breakfast 'cereals'; reconstituted meat product; soft drinks.*

*The ultra-processed products below are not variants of the foods and meal above.  
They are formulated from industrial ingredients and contain little or no intact foods.  
By their nature they are unhealthy, and should be grouped together, and avoided*



# Association Between Childhood Consumption of Ultraprocessed Food and Adiposity Trajectories in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Birth Cohort

Kiara Chang, PhD; Neha Khandpur, PhD; Daniela Neri, PhD; Mathilde Touvier, PhD; Inge Huybrechts, PhD; Christopher Millett, PhD; Eszter P. Vamos, PhD



ARTICLE OPEN

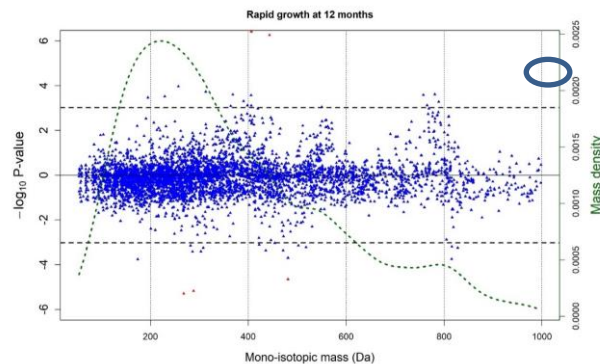


Epidemiology and Population Health

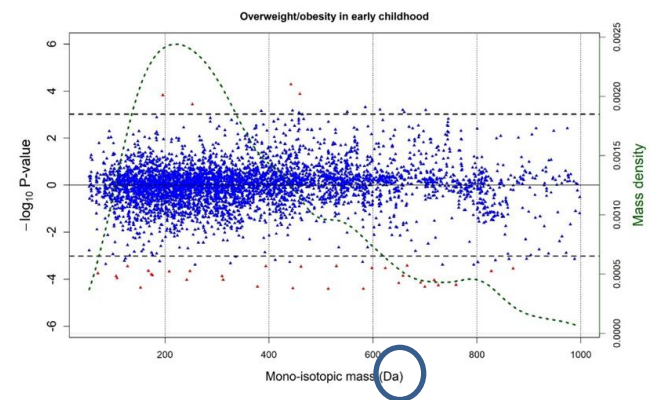
## Cord blood metabolic signatures predictive of childhood overweight and rapid growth

Evangelos Handakas<sup>1</sup>, Pekka Keski-Rahkonen<sup>2</sup>, Lida Chatzi<sup>3</sup>, Rossella Alfano<sup>1,4</sup>, Theano Roumeliotaki<sup>5</sup>, Michelle Plusquin<sup>4</sup>, Léa Maitre<sup>6,7,8</sup>, Lorenzo Richiardi<sup>9</sup>, Sonia Brescianini<sup>10</sup>, Augustin Scalbert<sup>2</sup>, Nivonirina Robinot<sup>2</sup>, Tim Nawrot<sup>2</sup>, Franco Sassi<sup>1</sup>, Martine Vrijheid<sup>6,7,8</sup>, Paolo Vineis<sup>1</sup> and Oliver Robinson<sup>1,10</sup>

### Rapid growth



### Overweight



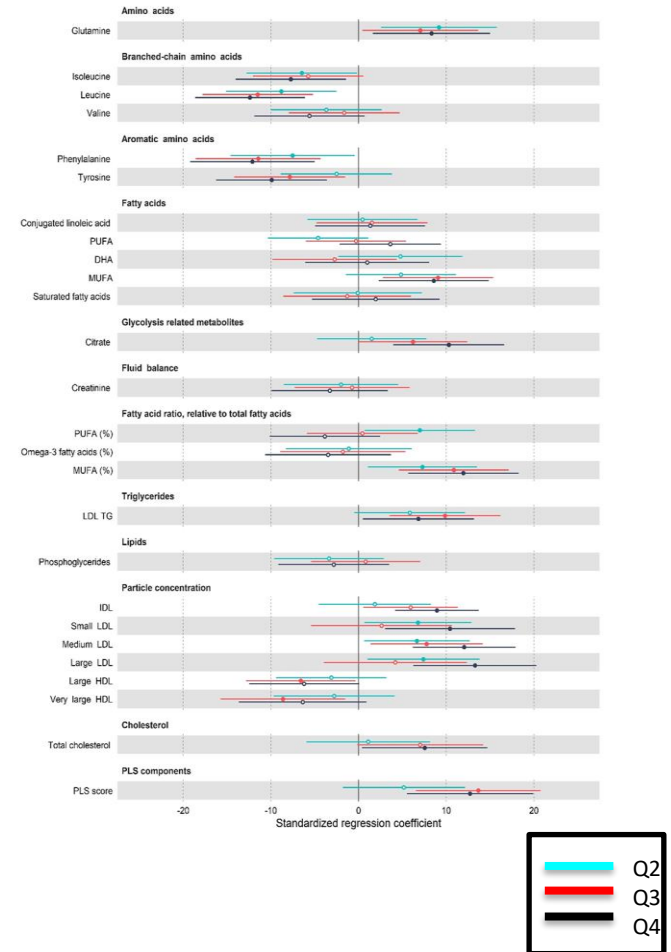
- Sono stati riscontrati aumenti del colestenone, un metabolita prodotto a livello microbico, e diminuzioni di tre metaboliti non identificati, associati a un rapido aumento di peso.

- Trovate diminuzioni nei **BCAA** associate al sovrappeso nell'infanzia
- Anche sette metaboliti non identificati sono risultati associati al sovrappeso

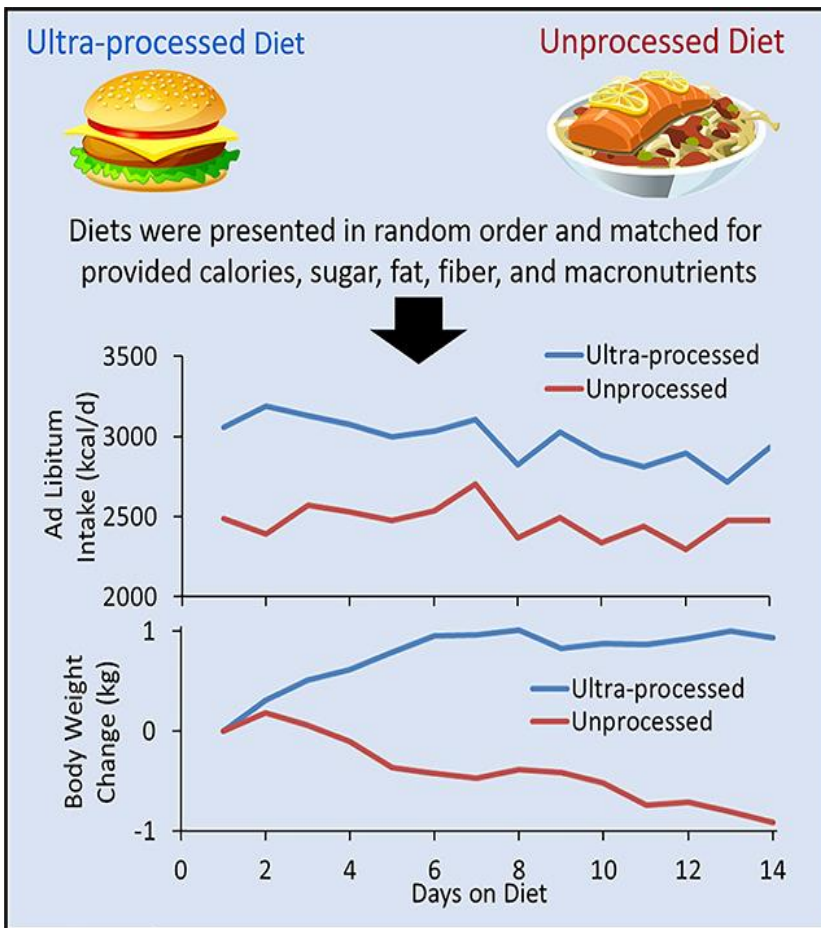
# Associazione dei metaboliti associati a UPF con le traiettorie della massa grassa

Analisi dell'aumento della massa grassa per anno per ciascun quartile del livello di metaboliti

Livelli più alti di citrato, glutammina e MUFA e livelli più bassi di **BCAA** e AAA a 7 anni erano associati al successivo accumulo di massa grassa



Handakas et al. Clin Nutr 2022  
Nov;41(11):2537-2548.



Hall KD et al: Cell Metab. 2019 Jul 2; 30(1): 67–77.

Le diete ultraprocesstate causavano un eccesso di assunzione di calorie e un aumento di peso: uno studio randomizzato e controllato sull'assunzione di cibo ad libitum in un ospedale.

## **Esposoma sociale**

Il sociologo francese Pierre Bourdieu ha spiegato il ruolo del capitale economico, sociale e culturale nel funzionamento delle società e nelle disuguaglianze sociali.

Come "il mondo sociale è storia accumulata", così la vita individuale in un determinato momento/età è la storia accumulata di tutte le esperienze economiche, sociali, culturali e infine biologiche che hanno avuto un impatto sul corpo.

**Biologia (Zoe) e biografia (Bios)**

Red = low SES  
Blue = high SES

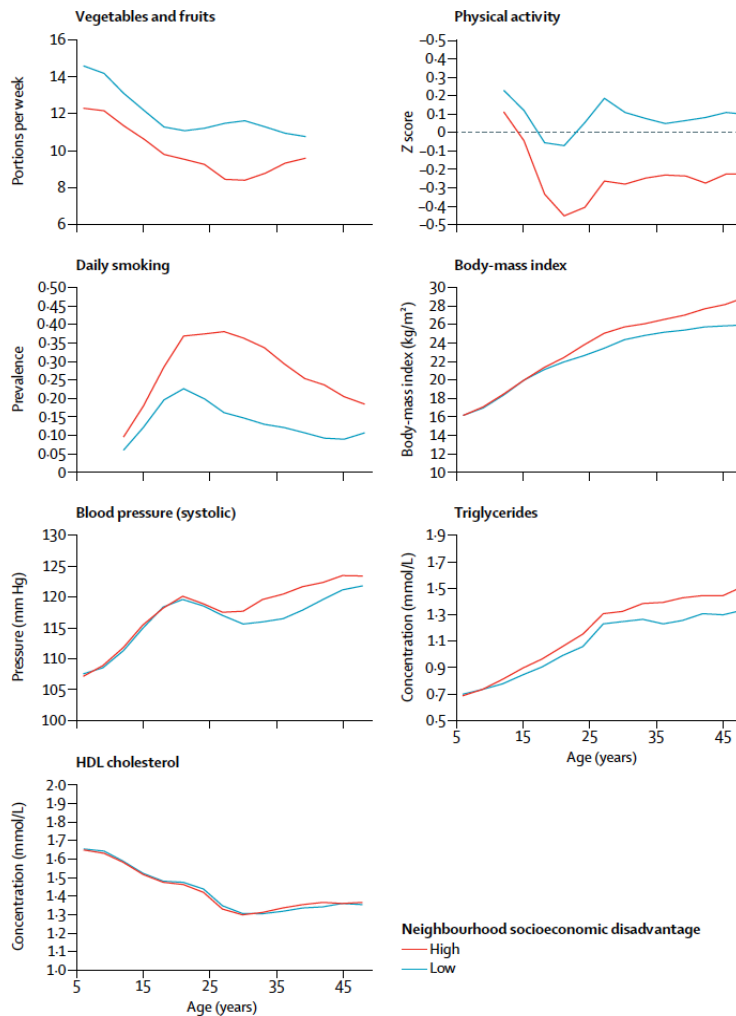


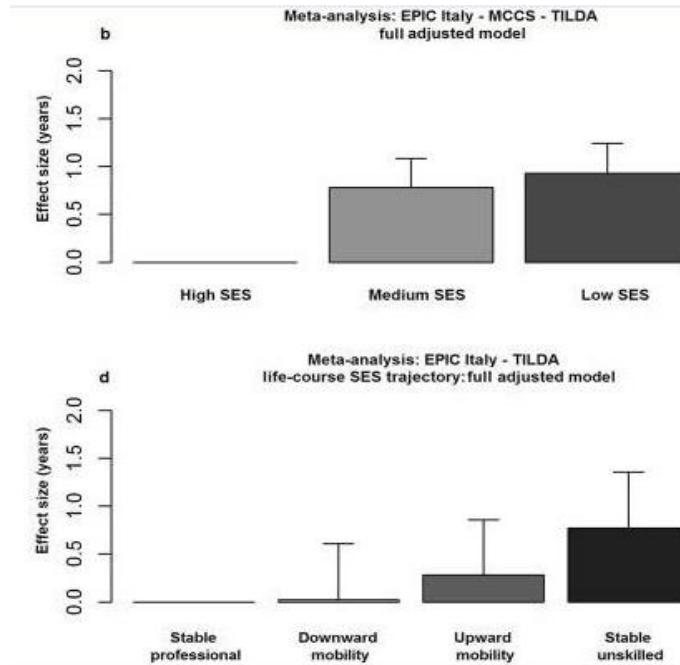
Figure 2: Risk factors of cardiometabolic health by age and cumulative neighbourhood socioeconomic disadvantage. The cutoff for high neighbourhood socioeconomic disadvantage is  $>0.5$  SD above the national mean and the cutoff for low neighbourhood socioeconomic disadvantage is more than or equal to  $0.5$  SD below the national mean. Data for those with intermediate low and high neighbourhood socioeconomic disadvantage are given in

Lo svantaggio socioeconomico (in rosso) è caratterizzato da :

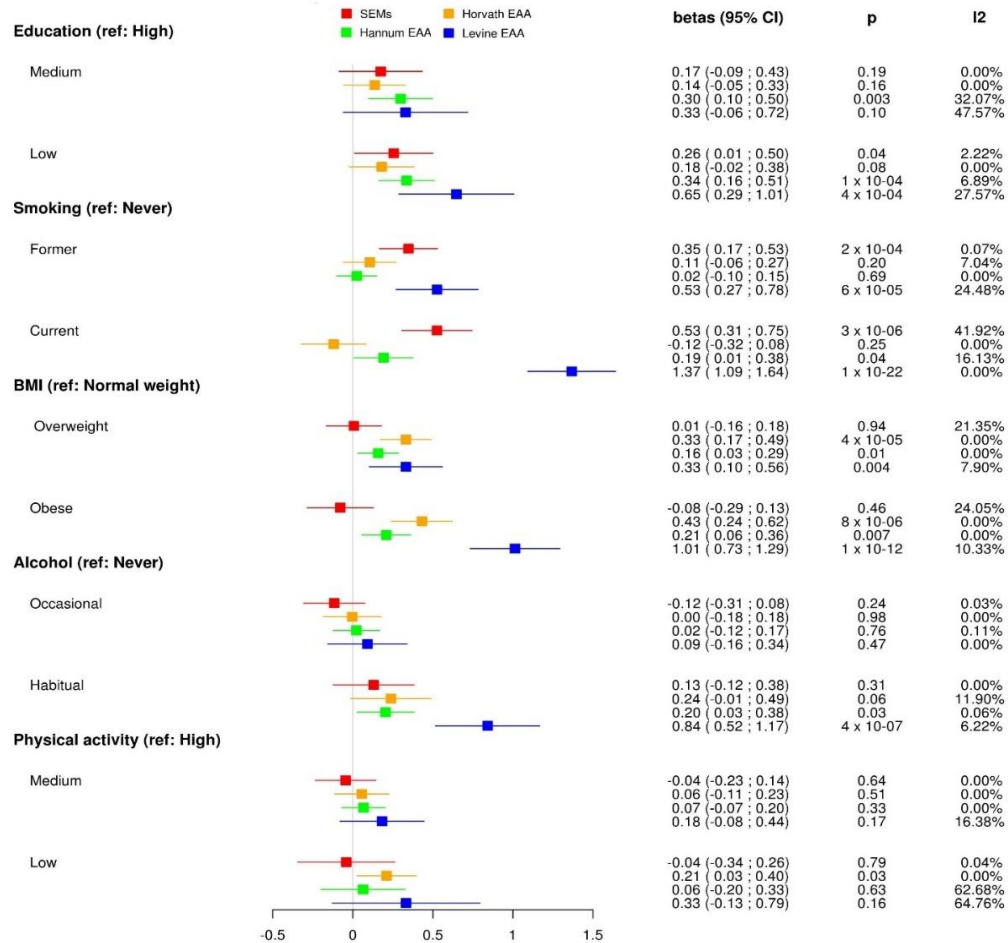
Dieta meno sana all'età di 6 anni

Diminuzione dell'attività fisica e aumento della prevalenza del fumo a partire dall'adolescenza (12-15 anni)

Differenze nei trigliceridi (15 anni), nel BMI (20 anni) e nella pressione sanguigna (25 anni) nell'adolescenza e nell'età adulta.



- Relazione graduata tra SES e AA.
- Nessun effetto confondente da parte di altri fattori di rischio (fumo, obesità, dieta...).
- Effetto maggiore del basso SES nell'infanzia rispetto al basso SES nell'età adulta.
- Reversibilità dell'effetto.



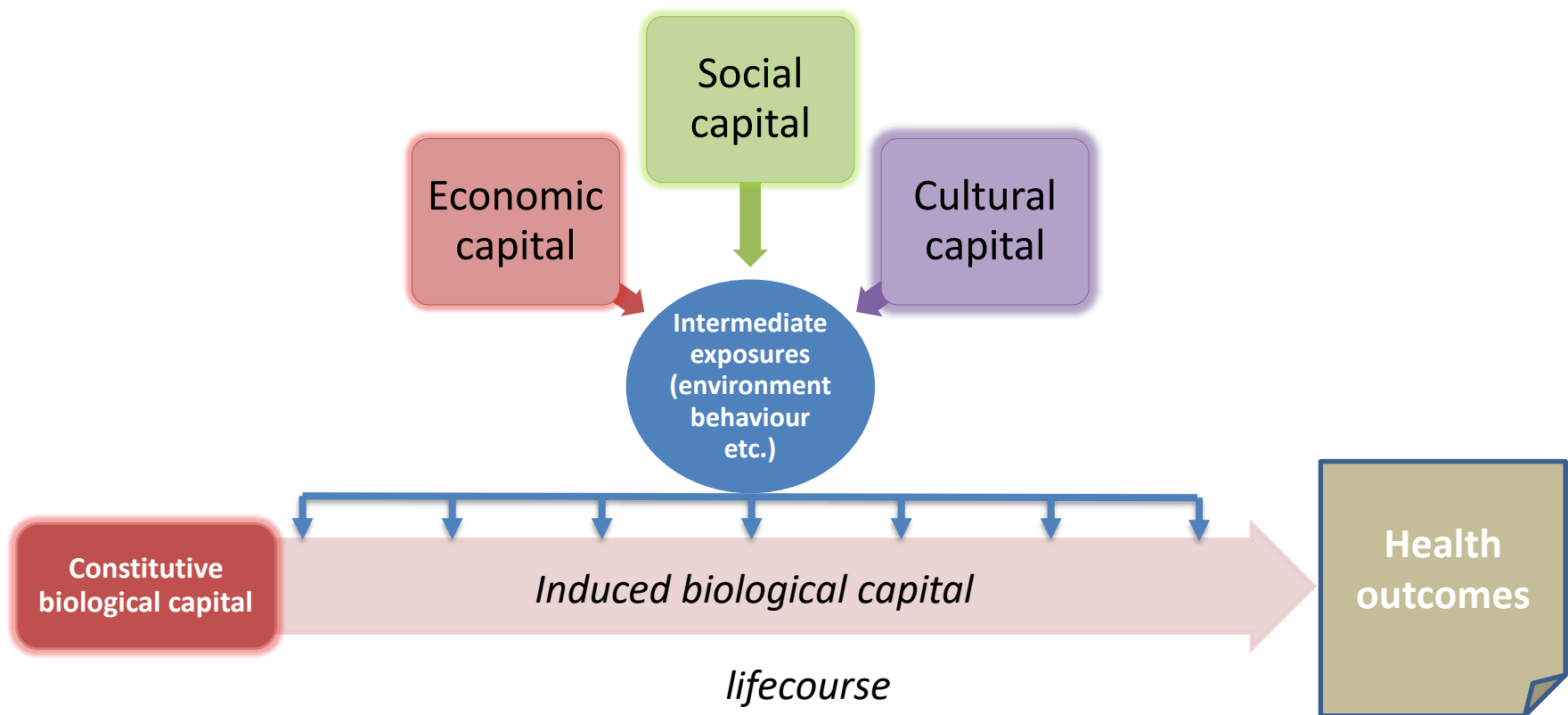
## SES ed età epigenetica in 16 popolazioni

Dimensione dell'associazione tra diversi fattori di rischio e quattro biomarcatori epigenetici di invecchiamento.

Interpretabile come anni di aumento/diminuzione dell'età epigenetica

(Fiorito, et al 2019).





## L'esposoma come scienza delle transizioni dal sociale al biologico

[The exposome as the science of social-to-biological transitions.](#)

Vineis P, Barouki R. *Environ Int.* 2022 May 21;165:107312.

**MRC Centre for Environment and Health «molecular signatures and pathways to disease»: Paolo Vineis (coordinator), Paul Elliott, Leon Barron, Marc Chadeau-Hyam, Abbas Dehghan, Ioanna Tzoulaki, Ian Mudway, Oliver Robinson**



<https://environment-health.ac.uk/molecular-signatures-and-disease-pathways/>