

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

Journal:	<i>Revista de Saúde Pública</i>
Manuscript ID	RSP-2017-0649.R1
Manuscript Type:	Comment
Keyword – Go to <a href="http://decs.bvs.br/" target="_blank">DeCS</a> to find your keywords.:	Health and environment, Epidemiology, Exposome, Toxicology, Biostatistics

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3 **O expossoma humano desvendando o impacto do ambiente sobre a**  
4 **saúde: promessa ou realidade?**  
5

6 **The human exposome unveiling the impact of the environment on health:**  
7 **promise or reality?**  
8  
9

10 Kelly Polido Kaneshiro Olympio<sup>1\*</sup>, Fernanda Junqueira Salles<sup>1</sup>, Ana Paula  
11 Sacone da Silva Ferreira<sup>1</sup>, Elizeu Chiodi Pereira<sup>1</sup>, Allan Santos de Oliveira<sup>1</sup>,  
12 Isabelle Nogueira Leroux<sup>1</sup>, Flávia Bosquê Alves Vieira<sup>1</sup>  
13  
14  
15

16 <sup>1</sup>Departamento de Saúde Ambiental, Faculdade de Saúde Pública,  
17 Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César,  
18 CEP:01246-904, São Paulo, SP, Brasil. E-mails: kellypko@usp.br,  
19 fjsalles@usp.br, saconeap@usp.br, elizeu.pereira@usp.br,  
20 allansoliveira@usp.br, isabelle.leroux@usp.br, flaviabavieira@usp.br  
21  
22  
23  
24

25 \*Autor Responsável. E-mail: kellypko@usp.br (Olympio, K.P.K). Tel: (11) 3061-  
26 7721.  
27  
28

29 Título resumido: O expossoma humano e a saúde pública  
30

31 Short title: Human exposome and public health  
32  
33

34 Financiamento da Pesquisa: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de  
35 São Paulo (FAPESP, Processos: 2014/20945-2, 2015/21253-0, 2016/11087-8,  
36 2016/07457-4, 2017/14392-9, 2017/15797-2) e Coordenação de Amparo à  
37 Pesquisa do Estado de São Paulo (CAPES, Processo 441996/2014-0).  
38  
39  
40  
41  
42  
43

44 **Resumo**

45 Considerando a natureza inovadora da abordagem do expossoma humano, o  
46 objetivo deste artigo foi o de abordar o estado da arte dos estudos sobre  
47 expossoma, discutindo os desafios e perspectivas atuais nesta área. Foram  
48 realizadas diversas atividades de leitura e discussão pelo grupo eXsat  
49 (Expossoma e Saúde do Trabalhador), com sistematização da literatura da  
50 área publicada entre janeiro de 2005 e janeiro de 2017, disponíveis nas bases  
51 de dados *PubMed* e *Web of Science*. Após este trabalho e com a experiência  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 que vem sendo acumulada pelo grupo, publicamos o presente comentário com  
4 o objetivo de incentivar a disseminação da abordagem do expossoma nos  
5 estudos da área de Saúde Pública.  
6

7  
8 Descritores: Saúde, Ambiente, Epidemiologia, Exposição, Toxicologia,  
9 Bioinformática, Expossoma.  
10

11  
12  
13  
14  
15 A ancoragem dos estudos de expossoma em Epidemiologia, Toxicologia e  
16 Bioinformática: uma mudança no pensar a Ciência  
17

18  
19  
20 O progresso no estudo da Ciência da Exposição iniciou-se com o  
21 interesse nas origens ambientais das doenças humanas, além da promoção de  
22 avanços para a saúde pública e ocupacional.<sup>1,2</sup> Na primeira metade do século  
23 20, cientistas e engenheiros da área da saúde empenharam seus primeiros  
24 esforços na construção mais aprimorada, já disponíveis instrumentos de  
25 medição, das relações de exposição-resposta para doenças ocupacionais.  
26 Como descreve Rappaport<sup>1</sup> (2011), os trabalhos científicos foram,  
27 primeiramente, desenvolvidos em minas e fábricas para medir poeira e  
28 compostos químicos transportados pelo ar. Entre as décadas de 50 e 70,  
29 iniciaram-se os estudos sobre poluentes urbanos, incluindo contaminantes da  
30 água e do ar. Enquanto, nos anos 60, as primeiras técnicas de amostragem  
31 pessoal eram realizadas em locais de trabalho; na década de 70, as primeiras  
32 leis americanas associadas à exposição foram criadas estabelecendo a OSHA  
33 (*Occupational Safety and Health Administration*) para fixar e obrigar o  
34 cumprimento dos limites de exposição no local de trabalho e a EPA  
35 (*Environmental Protection Agency*) para avaliar riscos e regular contaminantes  
36 na água e no ar. Apesar do imensurável progresso que a criação destas duas  
37 agências representa para a Ciência da Exposição, os anos 80, motivados pela  
38 criação dessas duas agências, trouxeram uma separação entre os profissionais  
39 da área de exposição, dividindo a formação profissional e o delineamento de  
40 estudos dependendo da fonte de exposição, se ocupacional ou ambiental.<sup>1</sup>  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53

54 Considerando este breve histórico, apesar dos avanços, indiretamente,  
55 deu-se uma separação entre Toxicologia Ambiental e Ocupacional no que diz  
56  
57

1  
2  
3 respeito ao direcionamento de projetos e formação profissional e científica.  
4 Esta separação fomentou, implicitamente, a realização de pesquisas que  
5 envolviam, majoritariamente, químicos de importância regulatória, enquanto  
6 desencorajou a descoberta de outras fontes de exposições que podem ser  
7 responsáveis pela maioria das doenças.<sup>1</sup> Muitas das pesquisas existentes na  
8 área de Epidemiologia Ambiental lidam com dados secundários e concentram  
9 investigações em exposições particulares, que avaliam, separadamente, efeitos  
10 da contaminação da água, ar, dieta, estresse, comportamento ou de tipos de  
11 infecção sobre desfechos em saúde. Estas informações refletem como é  
12 histórica a maneira de se fazer ciência, como uma “torta”, na qual cada grupo  
13 de pesquisadores trata de um pedaço. Esta divisão limitada da “torta da  
14 ciência” leva à separação científica e confunde a definição de exposições  
15 ambientais.  
16

17  
18  
19 “A Toxicologia moderna investiga uma grande variedade de antigos e  
20 novos perigos”.<sup>3</sup> Para alcançar seus objetivos e avançar no conhecimento, a  
21 área tem se apoiado em ferramentas ligadas ao genoma e a toxicogenômica. A  
22 grande complexidade de rotas metabólicas, considerando a biologia da  
23 exposição, deve ser estudada quando se investiga as interações gene-  
24 ambiente. Durante o ciclo de vida, os indivíduos estão, simultaneamente,  
25 expostos a uma grande variedade de fatores e todas as categorias desses  
26 fatores de exposição podem contribuir para o estabelecimento de doenças  
27 crônicas; por isso, todos os fatores de risco deveriam ser investigados  
28 coletivamente e não individualmente.<sup>4</sup> Para melhor conduzir os estudos nesta  
29 era de complexidade de realidades e avalanche de informações, a Toxicologia  
30 precisa de uma ligação mais próxima com muitas outras disciplinas como a  
31 Epidemiologia e a Bioinformática. É necessário manter em mente que velhos  
32 perigos continuam na lista de prioridades a serem estudadas e discutidas como  
33 exposição a chumbo, por exemplo; todavia, diariamente, moléculas são  
34 produzidas para satisfazer o conforto da sociedade moderna. Estas moléculas  
35 também possuem um efeito biológico. Entre a descoberta de uma molécula e o  
36 estudo de sua toxicidade há uma lacuna de tempo bastante grande, lacuna tal  
37 onde prováveis desfechos já estejam sendo sentidos pela população antes que  
38 sua toxicidade seja comprovada e sua regulação realizada.  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 A compreensão da extensão da diversidade genômica entre os seres  
4 humanos, o reconhecimento da ligação entre fenótipos e doenças e a  
5 descoberta das exposições ambientais que podem ser prejudiciais para a  
6 nossa saúde são questões que continuam a ser enfrentadas.<sup>5</sup> Neste sentido, a  
7 fragmentação da pesquisa epidemiológica simboliza um obstáculo na  
8 identificação das principais exposições.<sup>4</sup> A utilização de modelos de risco  
9 inapropriados e a limitação atual nos instrumentos de mensuração podem  
10 colaborar para que os principais fatores de risco ambientais permaneçam  
11 desconhecidos, subestimados ou limitados, visto que as exposições que mais  
12 impactam na saúde podem estar em sinergia com outras exposições ou fatores  
13 biológicos ou comportamentais.<sup>6</sup> Por este motivo, os estudos de epidemiologia  
14 molecular são uma importante ferramenta para investigar os efeitos a saúde  
15 em várias circunstâncias de exposição em humanos. Os bancos de  
16 bioespécimes são de extrema relevância para os estudos de marcadores  
17 biológicos específicos de determinadas doenças. Já no campo da  
18 Toxicogenômica, enzimas e seus genes codificantes e o metabolismo de  
19 agentes exógenos são usados para investigar fatores ambientais da exposição  
20 ao efeito, e a identificação do polimorfismo destes genes indica potenciais  
21 modificadores da patogênese de doenças ambientais.<sup>3</sup>

### 32 O conceito e o método do expossoma

34  
35 Neste contexto, a necessidade de considerar as diferentes exposições,  
36 fatores biológicos e comportamentais no desenvolvimento de pesquisas  
37 epidemiológicas ocasionou o surgimento de um novo conceito - o expossoma.  
38 Este termo é relativamente recente e foi desenvolvido por Wild<sup>7</sup> (2005), que o  
39 considera como a totalidade das exposições humanas durante toda a vida,  
40 desde o momento da concepção até a morte. Miller e Jones<sup>8</sup> (2014) refinaram  
41 o conceito do expossoma como a medida cumulativa de influências ambientais  
42 e respostas biológicas associadas, incluindo exposições do ambiente, dieta,  
43 comportamento e processos endógenos, ao longo da vida. Ele se desenvolve,  
44 concomitantemente, em três domínios. Os fatores internos são aqueles únicos  
45 dos indivíduos, como fisiologia, idade, morfologia corporal e o genoma do  
46 indivíduo; os fatores externos gerais incluem nível educacional, condição  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 socioeconômica, fatores sociodemográficos e local de residência; e os fatores  
4 externos específicos englobam dieta, exposições ambientais, ocupacionais e  
5 estilo de vida, por exemplo.<sup>1,4</sup>  
6

7  
8 Uma visão coerente da exposição ambiental reconhece que os efeitos  
9 tóxicos são mediados por químicos que alteram moléculas críticas, células e  
10 processos fisiológicos dentro do corpo. Portanto, podemos considerar o  
11 “ambiente” como o ambiente químico interno do corpo e as “exposições” como  
12 as quantidades de químicos biologicamente ativos neste ambiente interno.<sup>4</sup>  
13  
14 Sob este ponto de vista, as exposições podem ter origem a partir de químicos  
15 (toxicantes) provenientes do ar, água ou alimentos, mas também inclui  
16 químicos produzidos por inflamação, estresse oxidativo, peroxidação lipídica,  
17 inflamações, flora intestinal e outros processos naturais.<sup>4,9,10</sup> Este ambiente  
18 químico interno flutua constantemente durante a vida devido a mudanças em  
19 fontes internas e externas, envelhecimento, infecções, estilo de vida, estresse,  
20 fatores psicológicos e doenças preexistentes.<sup>10,11</sup>  
21  
22

23  
24  
25  
26  
27 Catalogações recentes demonstram que humanos encontram numerosas  
28 exposições ao longo da vida. Por exemplo, através do *US Toxic Substances*  
29 *Control Act*, a EPA compilou 84.000 químicos aos quais existe risco de  
30 exposição. Na *Toxic Exposome Database* foram identificados 3.600 toxicantes  
31 e outros 13.000 na *Comparative Toxigenomics Database*.<sup>12</sup> Rappaport et al.<sup>13</sup>  
32 (2014) relacionaram o risco de doenças crônicas com a concentração de 1.561  
33 químicos no sangue, derivados da dieta, poluentes, drogas ou endógenos.  
34 Destes químicos, apenas 300 tem sido, repetidamente, avaliados em estudos  
35 clínicos e epidemiológicos, evidenciando a importância de expandir as  
36 pesquisas para muito além do metabolismo endógeno e incluir a atividade de  
37 vários químicos ativos. O estudo das exposições também inclui análises de  
38 pequenas moléculas produtos do metabolismo (exposições endógenas),  
39 estressores não químicos, como radiação e clima, além de misturas  
40 complexas, tais como poluição do ar e da água. Fatores endógenos como  
41 estresse oxidativo, interação entre agentes exógenos e o metabolismo, os  
42 mecanismos de reparação do DNA e mutações também devem ser  
43 considerados nos estudos do exposoma.<sup>14,15,16</sup>  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53

54  
55 A avaliação de muitas exposições, simultaneamente, pode providenciar  
56 uma análise mais precisa do impacto do ambiente sobre a saúde humana.<sup>6</sup>  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Para isso, na caracterização do expossoma podem ser utilizadas duas  
4 estratégias diferentes: “bottom-up” e “top-down”. Na primeira, químicos de cada  
5 fonte externa de uma exposição individual são selecionados e medidos em  
6 cada ponto do tempo. Na segunda, todos os químicos e produtos da sua  
7 metabolização são avaliados de acordo com o perfil e classes de toxicantes  
8 que causam doenças: eletrófilos reativos, disruptores endócrinos, moduladores  
9 de respostas imune, agentes que se ligam a receptores celulares e  
10 metais.<sup>4,10,17,18</sup> Considerando essas estratégias, Rappaport<sup>1</sup> (2011), por  
11 exemplo, propõe a aplicação de uma abordagem “top-down” baseada em  
12 biomonitoramento com amostragem de sangue. Neste caso, devido às fontes e  
13 os níveis de exposição mudarem ao longo do tempo, o expossoma pode ser  
14 caracterizado através da análise das amostras de sangue obtidas em estágios  
15 críticos da vida.  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

24 A fim de sequenciar o expossoma, métodos de análises de dados de alta  
25 performance podem ser usados para sistematicamente descobrir relações  
26 entre exposição, genoma e doenças de interesse, principalmente as doenças  
27 crônicas de causa ainda não totalmente esclarecida. Apenas 10 a 30% da  
28 maioria das doenças crônicas possuem causas genéticas, sendo que 70 a 90%  
29 das causas devem ser respondidas por fatores ambientais.<sup>1,4</sup> Há uma  
30 crescente evidência de que as variantes genéticas expliquem uma fração  
31 limitada da variabilidade do risco de doenças crônicas, deixando um papel  
32 potencialmente grande para exposições ambientais e a interação entre fatores  
33 ambientais e genéticos.<sup>19</sup> No contexto de doenças alérgicas, por exemplo,  
34 embora as pesquisas genéticas providenciem *insights* nos mecanismos  
35 envolvidos em sua ocorrência, elas explicam somente uma pequena proporção  
36 da variabilidade do risco da doença. O mesmo raciocínio pode ser aplicado em  
37 outros casos, como os da diabetes tipo II ou obesidade. Uma grande variação  
38 de fatores de risco ambientais e de estilo de vida (infecções virais, dieta,  
39 urbanização, fumo, poluição do ar, exposição ocupacional, etc.) tem sido  
40 associada com o desenvolvimento de asma e doenças alérgicas, mostrando a  
41 relevância de se considerar o conjunto das exposições na etiologia das  
42 doenças.<sup>6</sup>  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53

54 Ao discutir e avaliar o conceito, é importante distinguir a metodologia  
55 expossômica do fenômeno subjacente a ser medido, o expossoma.<sup>11</sup> O  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

expossoma é uma compilação de exposições não genéticas que influenciam na saúde humana. Seu estudo se dá também e não somente pela medição simultânea de uma série de biomarcadores.<sup>20</sup> Paralelamente, ocorrem avanços nas ciências laboratoriais, permitindo a análise simultânea de milhares de compostos individuais, como metabólitos, proteínas, lipídios e transcritos. As tecnologias de alta *performance* 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 expossoma: interno, externo geral e externo específico. O uso dessas tecnologias em delineamentos epidemiológicos longitudinais e com processamento potente de grandes bancos de dados podem chegar a conclusões de forma mais rápida do que em estudos de grupos isolados.<sup>21</sup> Modelos estatísticos que permitam a integração das informações obtidas poderão aprimorar os estudos de avaliação de risco, contribuir com a prevenção de doenças, além de gerar diagnósticos precisos e personalizados para a Medicina.<sup>22</sup>

O que tem sido desenvolvido nos estudos do expossoma?

O conceito do expossoma é considerado, por alguns, desanimador, principalmente, pela ideia de medir todas as exposições as 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 expossoma. Eles têm aumentado a acurácia de associações estimadas entre exposições, efeitos e condições à saúde.<sup>23</sup> O *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) tem financiado o conceito de expossoma, suportando estudos que têm sido definidos como “*exposomic in nature*”. O instituto traçou o objetivo de transformar a ciência da exposição e tem identificado o expossoma como uma estratégia. Ele planeja avançar na caracterização da avaliação da exposição ambiental, tanto em níveis individuais, quanto populacionais, o que tem o intuito de ser realizado através de ferramentas e tecnologias de medições em multiescala. O instituto fundou o projeto HERCULES (*Health and Exposome Research Center*:



1  
2  
3 *Understanding Lifetime Exposures*), com o objetivo de entender as exposições  
4 ao longo da vida, com sede na Emory University (Atlanta – EUA) e colaboração  
5 de universidades como Berkeley e Harvard.<sup>6,18</sup>  
6

7  
8 Na Europa, diversos projetos que consideram abordagens exposômicas  
9 estão em andamento; entre eles, o EXPOsOMICS, programa de pesquisa,  
10 liderado pelo Imperial College (Londres), o HELIX (*The Human Early-Life*  
11 *Exposome*), com coordenação em Barcelona e o HEALS (*Health and*  
12 *Environment-wide Associations based on Large population Surveys*), com  
13 coordenação conjunta na França e na Grécia, todos fortemente financiados  
14 pela União Europeia e compostos por institutos de pesquisas de vários países.  
15  
16  
17  
18

## 19 20 Considerações Finais

21  
22  
23 Em resumo, o uso conjunto de ferramentas de Epidemiologia,  
24 Bioinformática e Toxicologia pode promover o avanço do conhecimento das  
25 causas de desfechos em saúde pública para as quais o sequenciamento  
26 genômico não esclareceu por completo e as pesquisas da área de saúde  
27 pública deverão, cada vez mais, incluir tais ferramentas nos estudos de suas  
28 coortes populacionais.  
29  
30  
31  
32

33  
34 Havendo sucesso na caracterização do expossoma, determinantes  
35 genéticos e ambientais de doenças poderão ser unidos em estudos que  
36 examinem as interações entre gene e ambiente.<sup>6,18</sup> Por isso, o expossoma  
37 representa uma mudança de paradigma do conceito de fazer ciência, saindo do  
38 binômio exposição única - desfecho para o reconhecimento definitivo de que a  
39 saúde é impactada por múltiplas exposições e permitindo que tal  
40 reconhecimento seja aplicado na forma de pensar os delineamentos dos  
41 estudos.<sup>12</sup> Tal abordagem poderá resolver de uma vez por todas o impasse do  
42 que é *nature* (herdado) e do que é *nurture* (adquirido).<sup>4</sup>  
43  
44  
45  
46  
47

48  
49 Devemos considerar que o conceito do expossoma encontra-se em  
50 plena adolescência, com 13 anos de idade, desde que Christopher Wild o  
51 cunhou, em 2005. Assim, para o avanço das pesquisas exposômicas, as  
52 quais integram áreas científicas que têm interface, há o desafio da obtenção de  
53 vultuosos financiamentos; integração de conhecimento, o que determina o  
54 trabalho de grandes grupos de pesquisa, e da análise de grandes bancos de  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 dados, assunto que é transversal a diversas áreas do saber, como a  
4 Estatística, Ciência da Computação, Biomedicina, Epidemiologia e Saúde  
5 Pública.<sup>3,12,24</sup> As dificuldades no campo da Bioinformática são várias porque as  
6 variáveis podem estar altamente correlacionadas e sempre há riscos de  
7 correlações espúrias.<sup>12</sup> Não basta obter os dados e realizar as correlações. Os  
8 dados precisam torna-se informação confiável e a epidemiologia tem papel  
9 fundamental neste ponto. Apesar de todos os desafios discutidos, as  
10 pesquisas sobre expossoma são uma realidade em curso, e deverão incluir o  
11 treinamento de um novo corpo de cientistas, os quais deverão estar  
12 conscientes da necessidade de uma formação transdisciplinar.<sup>12</sup> Tais líderes na  
13 área do expossoma humano deverão servir de ponte entre os múltiplos campos  
14 da investigação e deverão trabalhar em consórcios ou times com capacidades  
15 científicas que se complementam, e justamente por este motivo, avançam.  
16 Com isso, espera-se uma nova geração de biomédicos, cientistas da  
17 exposição, da computação, além de inovadores e transcontinentais programas  
18 de pesquisa.

### 30 3. Agradecimentos:

31 Os autores agradecem os financiamentos e bolsas de estudos  
32 relacionados às pesquisas do grupo eXsat – Expossoma e Saúde do  
33 Trabalhador: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo  
34 (FAPESP, Processos: 2014/20945-2, 2015/21253-0, 2016/11087-8,  
35 2016/07457-4, 2017/14392-9, 2017/15797-2) e Coordenação de  
36 Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Processo  
37 441996/2014-0)

### 44 Referências Bibliográficas

- 45  
46  
47  
48 1. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure Science. *J.*  
49 *Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2011;21(1):5-9. doi:10.1038/jes.2010.50.  
50 2. Holland N. Future of environmental research in the age of epigenomics  
51 and exposomics. *Rev. Environ. Health.* 2016. 10p.  
52 3. Pesch B, Brüning T, Frentzel-Beyme R, Johnen G, Harth V, Hoffmann W  
53 et al. Challenges to environmental toxicology and epidemiology: where do you  
54 stand and wich way do we go? *Toxicology letter.* 2004;151:255-65.  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 1
  - 2
  - 3
  4. Rappaport SM, Smith MT. Environment and disease risks. *Science*. 2010; 330(6003):460–461. doi:10.1126/science.1192603.
  - 5
  - 6
  - 7
  - 8
  - 9
  - 10
  - 11
  - 12
  - 13
  - 14
  - 15
  - 16
  - 17
  - 18
  - 19
  - 20
  - 21
  - 22
  - 23
  - 24
  - 25
  - 26
  - 27
  - 28
  - 29
  - 30
  - 31
  - 32
  - 33
  - 34
  - 35
  - 36
  - 37
  - 38
  - 39
  - 40
  - 41
  - 42
  - 43
  - 44
  - 45
  - 46
  - 47
  - 48
  - 49
  - 50
  - 51
  - 52
  - 53
  - 54
  - 55
  - 56
  - 57
  - 58
  - 59
  - 60
5. Paolini-Giacobino A. Post genomic decade – the epigenome and exposome challenges. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:1-7. doi: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;25:124-29. doi: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. doi: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. doi: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;66:103-5. doi: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.
11. Wild CP, Scalbert A, Herceg Z. Measuring the Exposome: A Powerful Basis for Evaluating Environmental Exposures and Cancer Risk. *Environ. Mol. Mutagen*. 2013;54:480-99. doi: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. Pub. Health*. 2017; 38:279-94.
13. Rappaport SM, Barupal DK, Wishart D, Vineis P, Scalbert A. The Blood Exposome and Its Role in Discovering Causes of Disease. *Environ Health Perspec*. 2014;122(8):769-74.
14. Go YM, Jones DP. Redox biology: Interface of the exposome with the proteome, Epigenome and genome. *Redox Biology*. 2014;2:358–360.
15. Nakamura J, Mutlu E, Sharma V, Collins L, Bodnar W, Yu R, Lai Y, Moeller B, Lu K, Swenberg J. The Endogenous Exposome. *DNA Repair (Amst)*. 2014;19:3–13. doi:10.1016/j.dnarep.2014.03.031.
16. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biology*. 2015;5:71–79.
17. Lioy PJ, Rappaport SM. Exposure science and the exposome: an opportunity for coherence in the environmental health science. *Environ. Health Perspect*. 2011;119(11):466-7.
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. doi: 10.1093/aje/kwv325.
19. Rappaport SM. Genetic Factors are not the major causes of chronic diseases. *Plos one*. 2016;11(4):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0154387.
20. Pećina-Šlaus N, Pećina M. Only one health, and so many omics. *Cancer cell Int*. 2015. doi:10.1186/s12935-015-0212-2.
21. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int. J. Epidemiol*. 2012;41:24-32. doi:10.1093/ije/dyr236.
22. Li-Pook-Than J, Snyder M. iPOP goes the world: integrated Personalized Omics Profiling and the road towards improved health care. *Chem Biol*. 2013; 20(5): 660–666. doi:10.1016/j.chembiol.2013.05.001.

1  
2  
3 23. Slama R, Vrijheid M. Some challenges os studies aiming to relate the  
4 Exposome to human health. *Occup. Environ. Med.* 2015;72(6):383-4.  
5 doi:10.1136/oemed-2014-102546.

6 24. Hernández AF, Tsatsakis AM. Human exposure to chemical mixtures:  
7 Challenges for the integration of toxicology with epidemiology data in risk  
8 assessment. *Food Chem Toxicol.* 2017;103:188-193. doi:  
9 10.1016/j.fct.2017.03.012.  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For Review Only