

Descobrint l'exposoma: explorant les influències ambientals sobre la salut

Informe de l'Institut d'Estudis Catalans



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Descobrint l'exposoma:
explorant les influències
ambientals sobre la salut

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Descobrint l'exposoma: explorant les influències ambientals sobre la salut : noves eines de recerca per a fer visible allò invisible : informe de l'Institut d'Estudis Catalans. - Primera edició. - (Informes de l'Institut ; 10)

Bibliografia

ISBN 9788499657820

I. Maitre, Léa, autor II. Peñuelas, Josep, editor literari III. Taberner Caturla, Josep, editor literari

IV. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques.

V. Col·lecció: Informes de l'Institut ; 10

1. Riscos per a la salut - Avaluació 2. Salut ambiental. 3. Ecologia humana

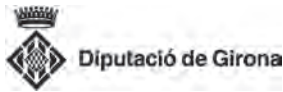
303.22:331.461

614.7

502.11

Informe de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans

Aquesta publicació ha rebut un ajut de:



© Iolanda Filella, per la il·lustració de la coberta

© dels textos, els seus autors

© 2025, Institut d'Estudis Catalans per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: març de 2025

Text revisat lingüísticament pel Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Compost per Fotoletra, SL

Imprès a Arteos Digital

ISBN: 978-84-9965-782-0

Dipòsit Legal: B 4010-2025

DOI: 10.2436/10.1500.20.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

Descobrint l'exposoma: explorant les influències ambientals sobre la salut

Noves eines de recerca
per a fer visible allò invisible

Informe de l'Institut d'Estudis Catalans

Elaborat per la Secció de Ciències Biològiques

Barcelona, 2025



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Autora principal

Léa MAITRE, professora adjunta d'investigació, directora del Hub Exposoma de l'Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal)

Coautors i coautores (per ordre d'aparició en les seccions especificades)

Cristina BALCELLS NADAL, investigadora postdoctoral, Imperial College London
(«L'exposoma químic»)

Stefan SIEBER, investigador postdoctoral, ISGlobal («L'exposoma i les desigualtats en salut»)

Apolline SAUCY, investigadora postdoctoral, ISGlobal («L'exposoma i les malalties no transmissibles» i «Avaluació de l'exposoma urbà: lliçons apreses del projecte EXPANSE»)

Mònica UBALDE LÓPEZ, investigadora postdoctoral, ISGlobal («Les intervencions en l'exposoma urbà»)

Ariadna CURTO, investigadora postdoctoral, ISGlobal («Exposoma al Sud global»)

Albert BACH, investigador postdoctoral, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
i ISGlobal («Exposoma i salut planetària»)

Quim ZALDO-AUBANELL, investigador postdoctoral, Centre Tecnològic i Forestal de Catalunya (CTFC) («Exposoma i salut planetària»)

Joan GRIMALT, investigador, Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua del Consell Superior d'Investigacions Científiques (IDAEA-CSIC), i membre de la Secció de Ciències i Tecnologia de l'Institut d'Estudis Catalans («El context químic de l'exposoma»)

Payam DADVAND, professor associat de recerca, ISGlobal («L'impacte dels entorns naturals en la salut materna i infantil»)

Coordinadors

Josep PEÑUELAS REIXACH, membre de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans

Josep TABERNERO CATURLA, membre de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans

Taula

Pròleg. Una reflexió sobre l'exposoma	7
Preàmbul	9
1. Introducció: la utilitat del marc d'investigació de l'exposoma	11
2. Caracterització de l'exposoma	15
2.1. L'exposoma químic	15
2.2. L'exposoma urbà	20
2.3. Respostes biològiques: incorporació de l'òmica a la recerca de l'exposoma	24
3. Descriuint l'exposoma: variabilitat, determinants i patrons poblacionals	27
3.1. Estructura de correlació de l'exposoma	27
3.2. Variabilitat temporal de l'exposoma	29
3.3. L'exposoma i les desigualtats en salut	32
4. Exposoma i salut	35
4.1. L'exposoma durant la primera etapa de la vida i desenvolupament de la salut	35
4.2. Exposoma i salut reproductiva i sexual: el cas dels disruptors endocrins	37
4.3. L'exposoma i les malalties no transmissibles	38
4.4. Malalties infeccioses i exposoma	40
5. La ciència de dades i l'exposoma	43

6.	El potencial de la recerca en l'exposoma per a la política de salut pública	47
6.1.	L'exposoma modificable	47
6.2.	Avaluació i política d'impacte en la salut	52
7.	Perspectives de futur	53
7.1.	Recerca de l'exposoma a gran escala	53
7.2.	Exposoma al Sud global	54
7.3.	Exposoma i salut planetària	57
8.	Resum del cicle de ponències de conferències	63
9.	Conclusions	67
	Bibliografia	71

Pròleg

Una reflexió sobre l'exposoma

El nostre és el temps de la complexitat. Vivim cada cop més en ciutats amb milions o desenes de milions d'habitants i podem viatjar pràcticament a qualsevol lloc del món en vint-i-quatre hores. Des dels nostres ordinadors accedim a recursos de tota mena amb un clic i amb un clic podem encarregar tota mena de materials i serveis, incloent-hi el menjar que fa possible la nostra vida i que potser arriba des dels antípodes. Un gran conjunt de dispositius facilita la nostra vida i ens permet dur a terme un gran conjunt d'activitats de forma eficient i amb criteris de seguretat. I quan tenim un problema, hem desenvolupat procediments i tractaments molt diversos perquè ens en sortim, de vegades, d'una manera molt exitosa.

Des que naixem som en un entorn complex que hem creat perquè ens eviti infeccions, accidents i ens proporcioni menjar i un ambient de temperatura adequada. En aquest univers en què vivim és impossible que un individu determinat compregui la manera com funciona tot allò que sustenta la complexitat d'aquest entorn. No som conscients del preu que paguem per viure d'aquesta manera que ens sembla tan fàcil i rica en possibilitats. Tal com diem en el llenguatge d'aquest informe: estem exposats a l'acció de multitud d'agents físics, químics i biològics, que tindran un efecte determinant en la manera com es desenvoluparà la nostra vida. La complexitat del món en què vivim, i que difícilment entenem, ens obliga a desenvolupar conceptes que ens permetin conèixer i controlar, en la mesura del que sigui possible, allò a què estem exposats.

L'exposoma, el conjunt de factors als quals està exposat un individu al llarg de la seva vida i que influeixen en el seu estat de salut —tal com es defineix el concepte en aquest informe—, està estenent la seva influència. Ens parla del fet que no ens podem aïllar de l'entorn, que actua de forma molt diversa, i que de vegades factors produïts a milers de quilòmetres d'on som ens influiran. El concepte de globalitat de l'exposoma ens porta a acceptar la globalitat de la salut de les poblacions humanes.

El que podem fer un cop analitzat l'exposoma que tenim en cada moment ens hauria de permetre planificar millor una vida sense els seus efectes perniciosos. A vegades hi podem fer alguna cosa i d'altres no gaire. De fet, ja se n'exclouen els efectes genètics, contra els quals no podem fer gairebé res, ara com ara, però també hi ha altres factors contra els quals no podem fer gaire cosa. La maquinària interna del cos té uns errors intrínsecs, i sabem que influeixen en l'aparició de certes malalties. I el desenvolupament d'una vida poques vegades està lliure d'accidents fortuïts. Podem dir que estem exposats també a tenir bona o mala sort, i contra això poca cosa hi podem fer.

Tenir consciència de tots els factors que constitueixen l'exposoma ens dona una perspectiva que és possible gràcies a noves i potents eines d'anàlisi i de tractament de grans dades. Per aquesta raó és un concepte poderós que ha arribat per quedar-se. La Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans va acceptar la proposta dels coordinadors d'aquest informe, Josep Peñuelas i Josep Taberner, amb gran interès. Estem convençuts que hauria de proporcionar a la nostra societat una perspectiva nova i poderosa que relaciona els conceptes d'anàlisi del medi ambient amb els dels orígens de les patologies humanes d'una forma que vol ser comprensiva. Serà probablement una eina que haurem de fer servir d'una manera cada cop més freqüent.

PERE PUIGDOMÈNECH
President de la Secció de Ciències Biològiques
de l'Institut d'Estudis Catalans

Preàmbul

Plaguicides, contaminació atmosfèrica, plom, radiació ultraviolada, ozó, diclorodifeniltricloroetà (DDT), canvi climàtic... Tot el conjunt de factors ambientals que influeixen en la salut humana forma una vasta selva per la qual no és fàcil transitar. Alguns d'aquests factors i els seus efectes relacionats amb la salut són desastres ambientals visibles, com els de Seveso (incendi industrial), Txernòbil (accident d'una central nuclear), Yusho (desastre industrial) o Minamata (contaminació per mercuri), però d'altres són desastres silenciosos relacionats amb contaminants invisibles presents al nostre entorn.

La transició epidemiològica als països industrialitzats i l'antropocè han marcat l'era de les malalties cròniques (càncers, patologies cardiovasculars, trastorns mentals...). Aquests problemes de salut són multifactorials per naturalesa i plantegen un repte a la causalitat en medicina. Entendre les complexes interaccions entre els factors ambientals i la salut és crucial per a la prevenció i la gestió del risc. Prevenir o curar? Informar o prohibir? Actuar en nom del principi de precaució? *La investigació en salut ambiental és més oportuna que mai i requereix noves eines de recerca per a fer visible allò invisible.*

La Comissió de Contaminació i Salut de la revista científica *The Lancet* va informar que la contaminació va ser responsable de nou milions de morts prematures el 2022, que corresponen a una de cada sis morts a tot el món (Fuller *et al.*, 2022). Això fa que la contaminació representi el factor de risc ambiental més gran per a malalties i mort prematura a escala mundial. S'han produït reduccions en el nombre de morts atribuïbles als tipus de contaminació associats a la pobresa extrema. Tanmateix, aquestes reduccions de morts per contaminació de l'aire en l'àmbit domèstic (fogó) i de l'aigua se substitueixen per un augment de les morts atribuïbles a la contaminació ambiental de l'aire (trànsit de cotxes) i a la de contaminants químics tòxics (per exemple, el plom). Les morts per aquests «factors

de risc de contaminació moderns», que són la conseqüència no desitjada de la industrialització i la urbanització, han augmentat un 7 % des del 2015 i més del 66 % des del 2000.

És ben sabut que les característiques dels individus resulten de la combinació dels seus gens i altres factors no genètics, i només un petit percentatge de malalties es deuen exclusivament a causes genètiques. Tanmateix, la investigació biomèdica de les últimes dècades s'ha centrat principalment en la caracterització dels gens. Amb l'objectiu de restablir aquest desequilibri, *va sorgir el concepte d'exposoma, definit com tots els factors no genètics als quals està exposat un individu al llarg de la seva vida i que influeixen en el seu estat de salut o malaltia*. Els factors inclosos en aquesta categoria són els contaminants ambientals, els factors socioeconòmics, l'entorn urbà, els agents infecciosos o l'estil de vida de cada individu, entre d'altres.

Gràcies als avenços tecnològics en tècniques de mesura i anàlisi dels darrers anys, l'exposoma ha guanyat protagonisme en la recerca biomèdica a l'hora d'aprofundir en les causes de les malalties. De fet, s'han establert relacions causals entre factors no genètics que conformen l'exposoma i patologies específiques, com l'exposició a la radiació solar ultraviolada i el desenvolupament de melanomes o la presència de disruptors endocrins i la seva implicació en la desregulació hormonal o metabòlica dels individus, que donen lloc a una varietat de patologies del desenvolupament i de base hormonal o metabòlica.

Malgrat aquests avenços, estudiar l'exposoma és molt complex. La diversitat i quantitat de molècules o agents implicats, o el fet que l'exposoma sigui dinàmic, és a dir, que variï en el temps, són alguns dels aspectes que en dificulten l'estudi. Per tant, l'enfocament de l'estudi de l'exposoma ha de ser multidisciplinari, s'ha de basar en els coneixements d'altres disciplines com la toxicologia, l'epidemiologia, la medicina clínica, les ciències òmiques i les ciències de les dades, entre d'altres, i complementar-les.

Mitjançant la integració de la informació derivada d'aquestes àrees en el marc de l'estudi de l'exposoma, es podran identificar biomarcadors de risc per al desenvolupament de determinades patologies associades a exposicions específiques, dissenyar iniciatives per a prevenir malalties específiques o formular recomanacions d'hàbits saludables (dieta, exercici), tant per a grups de població com per a individus.

Encara que l'aplicació de la informació derivada de l'estudi de l'exposoma en la pràctica clínica actualment es limita a casos molt concrets i cal abordar encara reptes importants, és previsible que aquesta valuosa informació sigui fonamental per a dissenyar accions preventives, diagnòstiques i terapèutiques en la medicina futura, i esdevingui una eina indispensable en les polítiques de salut pública.

1. Introducció: la utilitat del marc d'investigació de l'exposoma

A diferència dels enfocaments convencionals que vinculen una exposició singular amb un resultat sanitari específic, l'exposoma introdueix una perspectiva innovadora. En abastar la totalitat de les nostres exposicions ambientals, proporciona un marc conceptual sense precedents per a l'estudi d'una infinitat de factors ambientals (entorns urbans, productes químics, opcions d'estil de vida i dinàmiques socials) que convergeixen per donar forma a la nostra salut. En aquest marc matisat no es tracta només de dissecionar els perills individuals, sinó d'entendre la complexa interacció de múltiples exposicions i el seu impacte col·lectiu, potencialment acumulatiu (vegeu la figura 1).

Com a tal, l'exposoma proporciona informació sobre l'establiment de prioritats i sobre una àmplia gamma de qüestions polítiques relacionades amb més d'una exposició alhora. Les àrees de política de salut ambiental que es beneficiaran de més d'un enfocament exposòmic inclouen aquelles que s'ocupin de l'establiment de prioritats i, per tant, requereixin un enfocament sistemàtic de molts factors de risc ambiental hipotètics, així com els àmbits polítics que abordin més d'un factor de risc o contaminant simultàniament i, per tant, requereixin coneixements sobre com aquests factors actuen conjuntament en la salut: des de les regulacions i estratègies químiques (per exemple, sobre disruptors endocrins, mescles químiques, pesticides, materials en contacte amb aliments, cosmètics i qualitat de l'aire), fins a aquelles que aborden els entorns urbans (com l'Estratègia Temàtica per al Medi Ambient Urbà de la Unió Europea) i polítiques de prevenció específiques de malalties (com la iniciativa de la Unió Europea sobre la prevenció de malalties no transmissibles, MNT). Cada cop és més clar que els enfocaments que no examinen els efectes complexos de múltiples factors semblen ineficaços per a explicar, i molt menys prevenir, l'aparició de les malalties més comunes. Aquí és important reconèixer la interacció de les exposicions múltiples i el complex «sistema» en què es

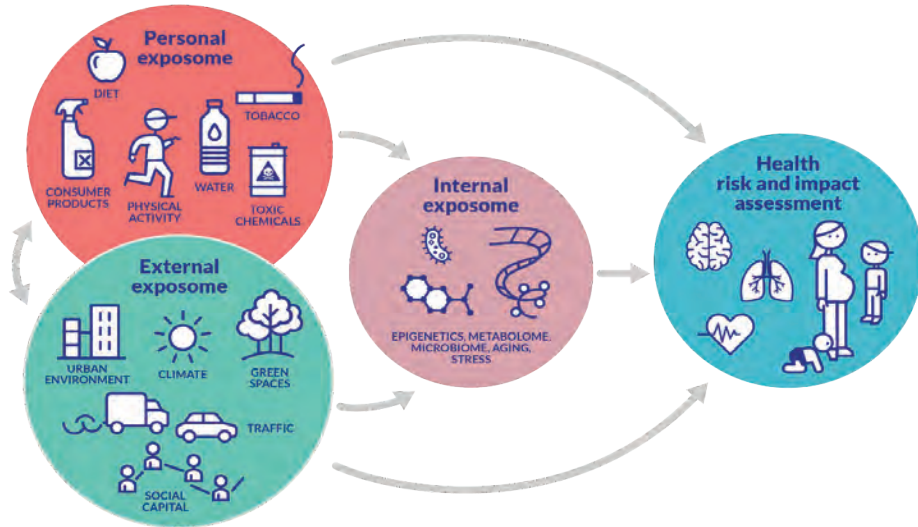


FIGURA 1. Els tres dominis superposats de l'exposoma.

FONT: Imatge extreta i adaptada del lloc web del Projecte ATHLETE (en línia), <<https://athleteproject.eu/>>.

fan les accions per a reduir l'exposoma nociu (que inclou individus, comunitats, organitzacions, el medi ambient natural i el construït, i les forces econòmiques i polítiques) (Barton i Grant, 2006). Aquesta visió del sistema es desenvolupa amb més detall a l'última secció d'aquest informe, «Exposoma i salut planetària».

Com a part integral de l'exposoma, les respostes biològiques internes a les exposicions es poden mesurar des del punt de vista molecular mitjançant tècniques òmiques d'alt rendiment, que tenen un gran potencial per a una caracterització àmplia i potent de conjunts complets de molècules biològiques: metabolòmica, proteòmica, transcriptòmica i epigenòmica. Té un interès especial la identificació de respostes biològiques i vies que responen i interactuen amb les exposicions, que donen lloc a una salut adversa, és a dir, «pertorbacions primerenques de les vies». Aquesta informació es pot utilitzar per a millorar la plausibilitat biològica de les associacions, per entendre com les diferents exposicions poden actuar en vies comunes i, en última instància, per a predir malalties relacionades amb la salut ambiental. De manera similar als avenços en els camps de la toxicologia i la farmacologia, la identificació de vies pertorbades per exposicions ben caracteritzades pot permetre predir la càrrega de salut pública d'exposicions més recents i menys caracteritzades.

La primera part del curs de la vida és un període especialment important per a estudiar aquestes pertorbacions primerenques de les vies: les exposicions durant períodes vulnerables poden tenir efectes pronunciats des del punt de vista mole-

cular, però poden romandre clínicament indetectables fins a l'edat adulta. Cada infant està format per un perfil molecular únic quant a metiloma, transcriptoma, proteoma o metaboloma, com a resultat de la interacció entre el seu genoma i els esdeveniments primerencs de la vida capturats parcialment a l'exposoma extern. Els infants també poden mostrar diferències en la susceptibilitat a l'entorn i, en l'era de la medicina personalitzada, una avaluació personal de l'exposició hauria de tenir en compte la susceptibilitat molecular. Per exemple, la toxicitat de l'arsènic, un metall omnipresent l'exposició del qual es produeix principalment a través del consum de peixos i crustacis, dependrà en gran mesura de la capacitat del fetge i potencialment de la microbiota intestinal per a metilar espècies d'arsènic (Claus, Guillou i Ellero-Simatos, 2016).

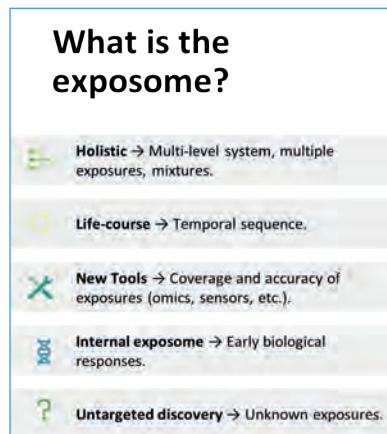


FIGURA 2. Aspectes clau de l'exposoma.
FONT: Elaboració de Léa Maitre.

2. Caracterització de l'exposoma

L'exposició de l'exposoma s'avalua habitualment mitjançant un ventall de dades de qüestionaris i mesures ecològiques, ambientals o biològiques.

2.1. L'EXPOSOMA QUÍMIC

LÉA MAITRE
CRISTINA BALCELLS NADAL

Un subconjunt important de l'exposoma és el que sovint anomenem *exposoma químic*. Aquest engloba totes les espècies químiques d'origen biològic o sintètic (i els seus productes de transformació) que poden entrar al cos humà per diferents vies com ara per ingestió, inhalació o absorció dèrmica. Aquestes molècules poden provenir de fonts com ara la dieta, els medicaments i els suplementes dietètics, els productes de cura personal i de consum (PCPC), així com de l'aigua o de substàncies que hi ha en l'aire.

Les tècniques més adients per a mesurar aquests compostos químics en teixits humans o biofluids són la cromatografia líquida (LC) i la cromatografia de gasos (GC), acoblades a l'espectrometria de masses en tàndem o d'alta resolució (MS/MS o HRMS, respectivament), i l'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMN) (Balcells *et al.*, 2024). Amb els anys, aquestes tècniques analítiques han anat evolucionant des de mètodes que analitzen i quantifiquen simultàniament i amb precisió poques desenes de metabòlits o compostos químics, l'anàlisi dels quals s'ha optimitzat prèviament (mètodes dirigits), fins a mètodes d'ampi abast que analitzen milers de compostos químics en un bioespècimen, sense necessitat de cap coneixement *a priori* sobre aquests compostos (mètodes no dirigits). A les seccions següents, es comen-

ten exemples i aplicacions actuals d'ambdós tipus de mètodes en exposòmica.

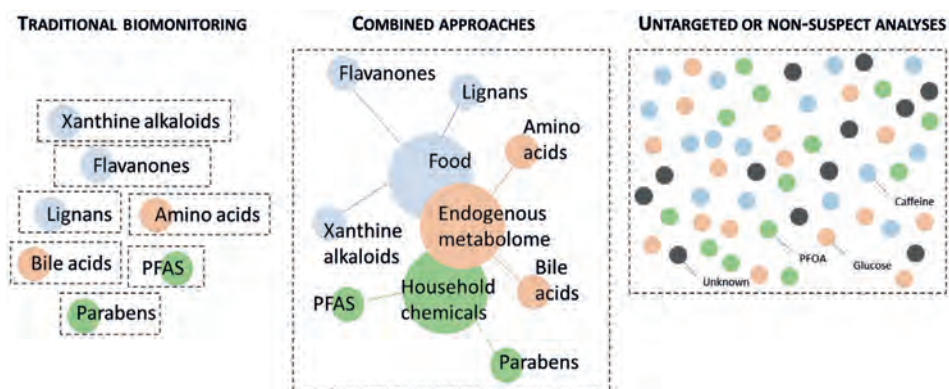


FIGURA 3. Evolució de la caracterització de l'exposoma químic.

FONT: Elaboració de Cristina Balcells Nadal.

Anàlisis dirigides o biomonitoratge tradicional

La mesura dels indicadors biològics d'exposició, que avalua les dosis interioritzades per l'ésser humà, és sovint més emprada que la mesura del corresponent compost d'exposició en l'ambient, degut a la relació directa de l'indicador biològic amb els efectes en la salut causats pel compost d'exposició corresponent. Les mesures analítiques convencionals, conegudes comunament com a *anàlisis dirigides*, avaluen la concentració de substàncies químiques, metabòlits o productes de reacció específics en medis biològics (biofluids) com l'orina o la sang. Aquests mètodes de biovigilància establerts s'han convertit en un element fonamental de l'avaluació de l'exposició en nombroses investigacions epidemiològiques amb l'objectiu d'establir connexions entre les exposicions i els seus efectes en la salut.

Els mètodes quantitius dirigits encara s'utilitzen àmpliament a l'hora de mesurar l'exposoma químic, a causa de la necessitat d'obtenir dades de biovigilància fiables i el desig de proporcionar dades quantitatives de les associacions entre l'exposició química i els seus efectes adversos sobre la salut a les autoritats reguladores i els responsables polítics. Nombroses agències governamentals o laboratoris nacionals d'arreu del món publiquen periòdicament dades de biovigilància de l'exposició química en les seves poblacions (PARC a la UE o NHANES als EUA). La majoria dels mètodes analítics dirigits utilitzats per a caracteritzar l'exposoma estan enfocats a la determinació de diferents grups o famílies de com-

postos d'exposició establerts. Normalment, aquests mètodes mesuren un únic compost o fins a unes quantes desenes de compostos. A més a més, solen estar validats per a un biofluid o matriu específics, i poden tenir com a objectiu la caracterització de molècules de diferents orígens, des de metabòlits endògens o metabòlits dietètics fins a productes químics sintètics.

Alguns exemples de les famílies més comunes de compostos d'exposició química monitorades per les principals iniciatives de biovigilància actualment són:

- *Plastificants*: ftalats.
- *Productes de combustió*: hidrocarburs aromàtics policíclics (HAP).
- *Compostos del fum del tabac*: nitrosamines específiques del tabac (TSNA), cotinina, amines aromàtiques heterocícliques (HAA).
- *Plaguicides, insecticides i repellents d'insectes*: piretroides, pesticides organoclorats, plaguicides de dialquil fosfat i altres pesticides organofosforats, insecticides carbamats, repellents d'insectes i metabòlits (DEET).
- *Herbicides*: atrazina i metabòlits, 2,4-D, 2,4,5-T i metabòlits, sulfonilurea i els seus metabòlits.
- *Fungicides*.
- *Compostos d'origen industrial i PCCP*: substàncies perfluorades i polifluorades (PFAS), parabens, ftalats, bisfenols.
- *Compostos farmacèutics*.
- *Productes naturals*: micotoxines, fitoestrògens.
- *Compostos provinents de múltiples fonts*: compostos orgànics volàtils (COV) i els seus metabòlits, bifenils policlorats (PCB), dibenzodioxines policlorades (PCDD) i dibenzofurans.

Una altra font important d'exposició química és la dieta. Alguns dels biomarcadors (metabòlits) més reproduïbles de la ingesta d'aliments són:

- *Ingesta de cafè, te o cacau*: cafeïna, teobromina, teofil·lina.
- *Ingesta de carn*: àcids grassos específics i compostos derivats d'aminoàcids.
- *Ingesta de peix*: àcids grassos específics i compostos derivats d'aminoàcids.
- *Fruita i verdures*: flavones, flavanones, cumarines.

Anàlisis dirigides d'enfocament combinat

L'establiment i l'expansió d'aquestes tècniques analítiques com a tècniques idònies per a la mesura de la majoria de molècules petites (< 2 kDa), independentment del seu origen, ha obert el camí per a iniciatives enfocades a desenvolupar mètodes que cobreixin ventalls molt més amplis de l'espai químic en un únic assaig analític. D'aquesta manera, i amb l'aparició d'una instrumentació més sensible i amb més velocitat d'escaneig, els assajos dirigits, que normalment tenien com a objectiu una única família química, esmentats en la secció anterior, estan

donant pas a estratègies dirigides més completes, que pretenen capturar simultàniament diverses famílies de molècules del metaboloma endogen, el metaboloma alimentari, el metaboloma derivat de la microbiota, els productes farmacèutics, els contaminants ambientals o els productes químics domèstics.

Anàlisis no dirigides o no sospitoses

Uns quants centenars de substàncies químiques mesurables de manera rutinària mitjançant mètodes analítics dirigits, els enfocaments no dirigits, o d'exposoma, són suficients per a entendre els milers de substàncies químiques a les quals s'exposen les persones diàriament a través d'exposició directa o a conseqüència d'aquesta (per exemple, marcadors d'estrès oxidatiu). A més, tota la informació que es pot obtenir a partir de mètodes dirigits, fins i tot els d'abast més ampli, és per definició sobre molècules prèviament caracteritzades, fet que limita el potencial de descobriment de compostos d'exposició desconeguts o noves biotransformacions d'aquests compostos. Mitjançant enfocaments de biovigilància no dirigits com la metabolòmica d'alta resolució, es poden analitzar milers d'espècies químiques utilitzant una quantitat relativament petita de biofluid ($\leq 100 \mu\text{L}$) i pel cost d'una única anàlisi de biovigilància tradicional dirigida a la determinació de 8-10 productes químics objectiu.

En principi, la metabolòmica d'alta resolució proporciona la descripció més completa possible de la composició molecular d'una mostra que inclou biomarcadors d'exposició exògena i metabòlits endògens que, en conjunt, constitueixen un component important de l'exposoma intern. Aquest camp es troba actualment en una fase de ràpid desenvolupament, capaç de mesurar i anotar (assignar una identitat química) entre centenars i milers de molècules petites en cada assaig analític. Això permet revelar factors de risc químics «desconeguts» de la malaltia (és a dir, encara no identificats com a factors de risc sospitosos i sense eines de mesura d'alta precisió disponibles). Un dels principals reptes a l'hora de mesurar l'exposoma químic és cobrir l'ampli rang d'abundància de compostos al cos humà. La concentració de metabòlits endògens, biomarcadors alimentaris i fàrmacs presents a la sang pot abastar uns vuit ordres de magnitud; tanmateix, quan es combina amb contaminants ambientals, el rang necessari per a detectar tots els compostos de l'exposoma humà presents al cos creix a més de deu ordres de magnitud des de femtomols fins a mil·limols (Rappaport *et al.*, 2014). Això supera entre deu mil i cent mil vegades el rang dinàmic lineal dels espectròmetres de masses moderns. Tanmateix, els avenços recents en la ciència de la separació, que han augmentat la resolució dels mètodes de separació existents (cromatografia líquida d'alt rendiment, UPLC) i la complexitat de les dades per a detectar més compostos (espectrometria de mobilitat iònica, IMS), estan abordant aquest pro-

blema. Una altra estratègia ha estat l'ús de l'espectrometria de masses d'(ultra) alta resolució (U)HRMS, que permet augmentar radicalment el nombre de senyals químics detectats i la resolució de masses, amb instruments com orbitraps i la ressonància d'ió ciclotró de transformada de Fourier (FT). Altres opcions per a augmentar el nombre de característiques obtingudes és combinar fases estacionàries complementàries (p. ex., cromatografia de fase inversa i HILIC, o GC i UPLC) o eliminar anàlits abundants i concentrar compostos d'exposoma poc abundants com els que s'utilitzen en anàlisis dirigides o «semidirigides», que inclouen en l'anàlisi la mesura d'estàndards analítics que permeten la quantificació d'una part de les molècules mesurades en una anàlisi no dirigida (Gil-Solsona *et al.*, 2021).

Finalment, el desenvolupament de bases de dades d'espectres de masses (també anomenades *biblioteques espectrals*) ha comportat una millora en l'anotació de nous senyals químics —cada pic cromatogràfic d'una massa determinada, o ràtio massa/càrrega (m/z), amb un espectre de fragmentació concret— que poden correspondre a nous compostos. Sovint anomenada *matèria fosca*, la majoria dels senyals mesurats per espectrometria de masses no dirigida no es poden anotar a un compost concret. De fet, s'ha establert un criteri unificat per a definir el nivell de confiança en l'anotació de qualsevol molècula. Aquest nivell de confiança pot variar des de desconegut (si es coneix únicament la massa de la molècula, nivell 5); fórmula molecular coneguda (si la podem deduir del seu patró isotòpic experimental, nivell 4); compost amb grups funcionals coneguts o amb classe química assignada (si certs fragments diagnòstics es poden assignar inequívocament, nivell 3); estructura probable assignada (si el patró de fragmentació experimental s'assembla objectivament al del corresponent compost en una biblioteca espectral, nivell 2), o, finalment, anotació validada, si s'ha comparat amb el senyal que produeix un estàndard analític analitzat amb el mateix mètode (nivell 1) (Schymanski *et al.*, 2014).

De fet, més de quaranta milions de compostos figuren a bases de dades com PubChem i ChemSpider, però només per un de cada cent hi ha espectres disponibles. Les bases de dades que capturen tot el metaboloma estan ampliant les biblioteques de compostos endògens amb tòxics ambientals, contaminants i suplementes alimentaris, fàrmacs i els seus productes de biotransformació (METLIN; The Human Metabolome Database (HMDB); Warth *et al.*, 2017) i també hi ha bases de dades metabòliques dedicades a biomarcadors d'exposició a factors de risc ambiental (per exemple, <http://exposome-explorer.iarc.fr>). A més, hi ha altres eines que es basen o inclouen dades de característiques químiques addicionals dels compostos, com ara patrons de fragmentació (espectrometria de masses en tàndem, MS/MS) experimentals o predits computacionalment, massa exacta (HRMS), modelització del temps de retenció o mobilitat iònica (secció transversal de col·lisió, CSS). Recentment, a aquestes eines també s'hi ha afegit l'ajuda de

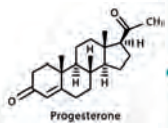
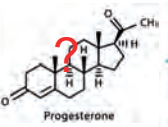
Example	Identification confidence	Minimum data requirements
 Progesterone	Level 1: Confirmed structure by reference standard	MS, MS ² , RT, Reference Std.
	Level 2: Probable structure a) by library spectrum match b) by diagnostic evidence	MS, MS ² , Library MS ² MS, MS ² , Exp.data
 Progesterone	Level 3: Tentative candidate structure, substituent, class	MS, MS ² , Exp. data
$C_{21}H_{30}O_2$	Level 4: Unequivocal molecular formula	MS isotope/adduct
$[M+H]^+$ at 315.2324 m/z	Level 5: Exact mass of interest	MS

FIGURA 4. Nivells de confiança en la identificació de compostos en espectrometria de masses d'alta resolució.

FONT: Elaboració de Cristina Balcells Nadal.

la computació avançada i l'aprenentatge automàtic, per a ajudar a identificar els compostos descoberts en anàlisis no dirigides (Dührkop *et al.*, 2015).

2.2. L'EXPOSOMA URBÀ

L'any 2030, més del 80 % de la població europea viurà en un entorn urbà. A mesura que la urbanització s'accelera a tot el món, cada cop esdevé més crucial entendre la complexa xarxa d'exposicions dins de l'entorn urbà. L'exposoma urbà encapsula la infinitat de factors que configuren la salut dels habitants de les ciutats, més enllà de les avaluacions de risc ambientals tradicionals. En l'enrenou de la vida urbana, els individus estan sotmesos a una gran varietat d'exposicions, des de la contaminació de l'aire i el soroll, fins al desert alimentari (zona on l'accés a aliments assequibles i saludables és limitat) i les disparitats socioeconòmiques. Tradicionalment, la investigació sanitària en entorns urbans ha destacat exposicions com l'entorn social, la contaminació de l'aire interior i exterior, el soroll, la calor, la manca d'espais verds i blaus o la contaminació de l'aigua i els aliments. L'aplicació del concepte *exposoma* al domini de l'entorn urbà ofereix l'oportunitat d'establir les interrelacions entre aquestes característiques i les seves causes i investigar com aquestes contribueixen conjuntament a la salut individual.

L'avaluació de les exposicions exògenes en la població pot proporcionar estimacions d'exposició a escala local en àrees geogràfiques àmplies, la qual cosa permet grans investigacions epidemiològiques que vinculen les exposicions amb els resultats de salut. En general, l'avaluació de l'exposició en la població es basa en la

integració de tecnologies de sensors amb enfocaments de modelització matemàtica.

Teledetecció

La teledetecció és la ciència d'obtenir informació sobre objectes o àrees des de la distància, normalment des d'avions o satèl·lits. Les tècniques de teledetecció poden identificar exposicions relacionades amb l'entorn urbà, com ara la contaminació de l'aire, la temperatura i els espais verds. Les noves tecnologies, com el TROPOspheric Monitoring Instrument, proporcionen dades amb més resolució espacial i temporal sobre la qualitat de l'aire, a més de dades sobre components atmosfèrics específics (per exemple, formaldehid, metà i diòxid de nitrogen). Els satèl·lits també poden estimar l'índex de vegetació de diferència normalitzada, un indicador de l'espai verd —que es pot integrar amb imatges de Google Street View per a una avaluació exhaustiva de la qualitat, l'accessibilitat i l'estètica de l'entorn urbà— i l'exposició nocturna a la llum artificial exterior. Tot i que les dades de teledetecció estan cada cop més disponibles a resolucions temporals i espacials més altes, aquestes mesures no es tradueixen necessàriament en l'exposició des del punt de vista individual, la qual cosa requereix validació i integració amb informació de cada individu.

Detecció mòbil i fixa

La informació de l'exposició externa sovint es mostra en un nombre limitat d'ubicacions, generalment com a part d'una xarxa nacional d'estacions de mesura o mitjançant campanyes de mesura dissenyades específicament en estudis. Tots dos enfocaments tenen limitacions: les xarxes nacionals (per exemple, les de la contaminació de l'aire) tenen una cobertura geogràfica limitada, mentre que les mesures específiques d'estudi se solen dur a terme durant un període curt. Per a proporcionar informació espacial densa durant un període llarg, una solució és utilitzar xarxes de sensors distribuïts, que consisteixen en sensors de baix cost desplegats en gran nombre en entorns urbans. Tot i que l'aplicació d'aquestes xarxes encara és limitada a causa de la validesa insuficient dels sensors de baix cost, per a millorar la validesa i els preus, els avenços tecnològics permetran obtenir informació detallada sobre la qualitat de l'aire, el soroll i la temperatura en entorns urbans. Amb aquesta finalitat també s'han proposat plataformes mòbils de monitoratge, que es poden proveir d'equips de mesura d'alta qualitat que cobreixin àrees geogràfiques grans. Fins ara, les campanyes de mesura mòbils han estat petites, però diverses iniciatives recents han instal·lat sensors en vehicles de flota conduïts per professionals, inclosos els tramvies de Karlsruhe (Alemanya) i

Zúric (Suïssa), i els cotxes de Google Street View a ciutats europees, inclosa Barcelona. Aquesta darrera iniciativa va donar lloc a mapes de concentració diürna anuals sense precedents a tota la ciutat de Barcelona, incloent-hi de monòxid i diòxid de nitrogen i de carboni negre a una escala espacial de 30 m.



FIGURA 5. Campanya del cotxe AirView, feta per Google, per a recollir dades d'alta resolució de contaminació atmosfèrica a tot tipus de carreteres de Barcelona en el marc del projecte EXPANSE, liderat per la Universitat d'Utrecht en col·laboració amb ISGlobal. Aquesta campanya contribueix a crear un mapa hiperlocal que proporioni la distribució espacial de diferents contaminants: diòxid de nitrogen, partícules ultrafines (UFP) i carboni negre (BC).

FONT: Cathryn Tonne i Mark Nieuwenhuijsen (2021), «El cotxe de Google arriba a Barcelona per mesurar la qualitat de l'aire», *Blog ISGlobal* (en línia), (20 desembre), <<https://www.isglobal.org/ca/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/google-s-car-arrives-in-barcelona-to-measure-air-quality>>.

Modelatge

La disponibilitat de mesures de satèl·lit i informació geoespacial permet estimacions cada vegada més precises de les exposicions en la població. Ara bé, aquestes dades sovint són incompletes en temps i espai i es recullen a diferents resolucions geoespacionals. Com a tals, els enfocaments de modelatge són necessaris per a concatenar informació i identificar patrons espacionals estables a llarg termini a partir de dades resoltes en el temps. S'han considerat models empírics i geoestadístics, com ara models de regressió de l'ús del sòl, el krigatge i els models d'entropia màxima, i caldrà més elaboració, especialment a mesura que la resolució de dades en el temps i l'espai augmenti.

Sensors i monitors personals

Els avenços recents en tecnologies de sensors i monitors personals permeten mesures més precises i àmplies de tot l'exposoma en l'entorn extern. Les mesures personals tenen la capacitat única de quantificar amb precisió els nivells reals i la variabilitat de l'exposició de les persones. Tanmateix, fins fa poc, el cost, els inconvenients i les molèsties dels mètodes d'avaluació personal n'han impedit l'ús extensiu en la recerca.

Un estudi recent va demostrar que és possible recollir informació sobre compostos biòtics (biològics) i abiòtics (químics) simultàniament a partir d'exposicions ambientals en l'aire, en participants amb dispositius portàtils amb bomba d'aire, que van ser analitzats mitjançant tecnologies de seqüenciació de nova generació i LC-MS (Jiang *et al.*, 2018). Van trobar 2.796 fórmules úniques de l'exposoma químic, incloent-hi el repellant d'insectes dietiltoluamida (DEET), el plaguicida ometoat i el carcinogen dietilenglicol (DEG), que estaven presents a cada mostra. L'extensió de la diversitat biològica de l'aire observada en aquest estudi va ser enorme, amb més de 2.500 espècies identificades, 5,11 milions de polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP) en 108 espècies del sistema de tres dominis en totes les mostres. Aquest nombre és comparable al nombre de SNP avaluats al microbioma intestinal humà (101 espècies bacterianes; 3,98 milions de SNP des del punt de vista individual, 10,3 milions per a totes les mostres) (Schloissnig *et al.*, 2013).

A partir dels mateixos avenços analítics exposats a la secció anterior en metabòlica en mostres biològiques, l'exposoma extern també es beneficia de les tecnologies LC-MS no dirigides. Permet perfilar de manera global els compostos químics presents a l'aire, l'aigua i les superfícies de l'hàbitat humà o lloc de treball (McCall *et al.*, 2019). Fins i tot s'ha proposat com una eina per a la ciència forense (Kaponó *et al.*, 2018).

2.3. RESPOSTES BIOLÒGIQUES: INCORPORACIÓ DE L'ÒMICA A LA RECERCA DE L'EXPOSOMA

Els biomarcadors d'efecte primerenc, abans de l'aparició dels símptomes clínics, són necessaris per a identificar els efectes primerencs de l'exposició ambiental en humans, en particular durant les finestres d'exposició sensibles, com ara l'embaràs:

Els biomarcadors d'efecte són alteracions moleculars, cel·lulars, bioquímiques, fisiològiques, conductuals, estructurals o d'un altre tipus mesurables en un organisme que es produeixen al llarg de les vies temporals i mecàniques que connecten l'exposició a substàncies químiques i una malaltia o un deteriorament de la salut establert o possible. (National Research Council, 2006)

Els biomarcadors d'efecte reflecteixen idealment els canvis subclínics abans de l'aparició de la malaltia. En conseqüència, van des de canvis biològics primerencs (per exemple, respostes d'inducció enzimàtica) fins a alteracions en l'estructura i la funció. Els biomarcadors d'efectes poden ajudar a identificar els primers efectes a dosis baixes, establir relacions dosi-resposta, explorar mecanismes i augmentar la plausibilitat biològica de les associacions epidemiològiques. A més, poden millorar l'avaluació del risc de famílies químiques específiques, així com l'exposició a mesclures/còctels químics.

L'ús de plataformes òmiques, abans reservades per a la millora del diagnòstic clínic, l'estratificació del pacient i la medicina personalitzada, és cada cop més habitual per a detectar canvis biològics subtils en població general no malalta (Everson i Marsit, 2018; Maitre *et al.*, 2023). Això es deu, en part, a la viabilitat de la seva aplicació en grans poblacions ($N > 1.000$) en entorns epidemiològics, gràcies al seu alt rendiment i disminució de costos. Fins fa poc, les investigacions en l'òmica s'han centrat principalment en la identificació de gens alterats des del punt de vista genòmic (genòmica), la qual cosa permet que els estudis genètics vagin més enllà de l'anàlisi de gens candidats únics mitjançant la realització de cribratge de seqüències d'ADN sencer. Tanmateix, tot i que el genoma representa el conjunt heretat d'instruccions d'ADN necessàries per a la creació i el funcionament d'un organisme, és l'entorn el que configura i canalitza el potencial biològic d'un individu durant el seu desenvolupament normal o patològic. Per tant, més recentment, altres òmiques s'han convertit en el centre de la recerca i han conduït a l'aparició de noves tècniques òmiques, les quals permeten estudiar la interacció i els passos intermedis entre el model biològic i les respostes i interaccions fisiològiques de l'individu amb el medi (Peters, Nawrot i Baccarelli, 2021). Aquestes tècniques inclouen: l'epigenòmica, que identifica marcadors epigenètics d'expressió gènica que actuen sense alterar la seqüència genètica i que es consideren

una «memòria celular»; la transcriptòmica, centrada en els nivells d'expressió d'ARN missatger que codifica proteïnes (ARNm) i de microARN no codificant (miRNA), i la proteòmica, que estudia la producció, el comportament i les interaccions entre proteïnes.

Entre les òmiques desenvolupades més recentment es troben les que complementen la resta de mètodes perquè permeten estudis sobre la internalització d'exposicions exògenes i la resposta fisiològica immediata. Aquests inclouen la metabolòmica, que té com a objectiu identificar, quantificar i realitzar perfils de metabòlits, tal com es descriu a la secció 3.1, així com la metagenòmica, que permet caracteritzar i quantificar tots els genomes de la microbiota intestinal (microorganismes, inclosos bacteris, arqueus, fongs i virus, que viuen al tracte digestiu).

L'abundància de tècniques òmiques existents permet identificar els esdeveniments que condueixen al desenvolupament patològic o a efectes adversos per a la salut en les primeres etapes del procés afectat.

Per exemple, diferents òmiques han demostrat ser útils per a detectar perturbacions biològiques primerenques abans de l'aparició de símptomes clínics en estudis epidemiològics longitudinals (Maitre *et al.*, 2022), i que han predit posteriorment malalties cardiovasculars, metabòliques i neurodegeneratives (Liu *et al.*, 2019; Westerlund *et al.*, 2021; Wingo *et al.*, 2022). Aquestes plataformes també s'han utilitzat en estudis toxicològics *in vivo* i *in vitro* de substàncies químiques que actuen com a disruptors endocrins per a millorar la comprensió dels mecanismes.

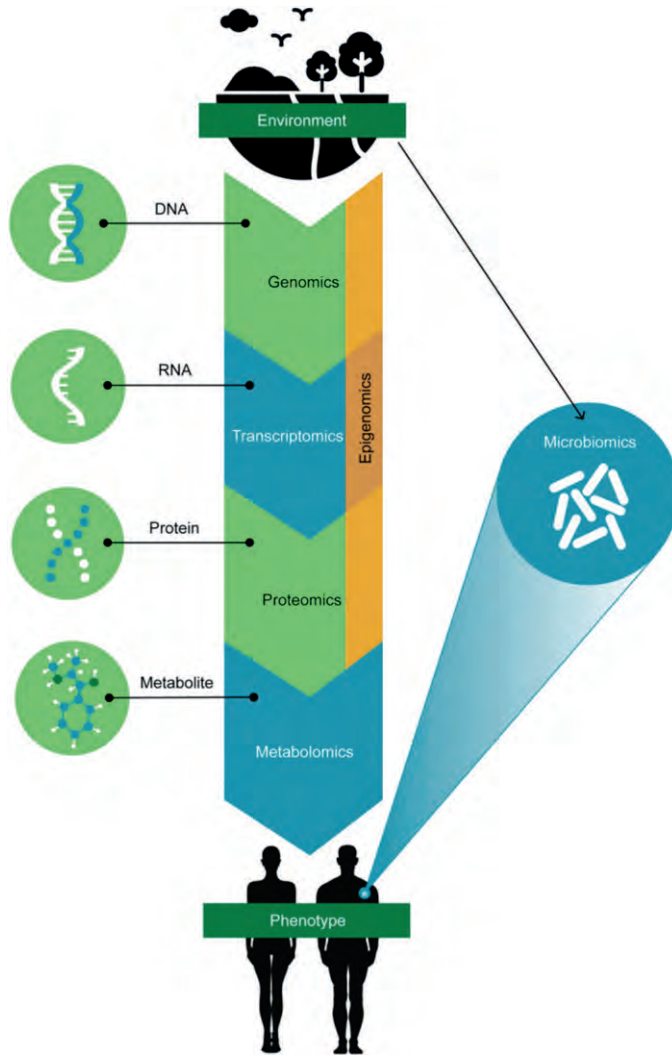


FIGURA 6. Visió general de les tecnologies òmiques per a descriure les respostes biològiques des del medi ambient fins al fenotip. Els microorganismes comensals que resideixen dins (intestí i altres òrgans) i sobre el cos humà (pell), coneguts col·lectivament com a *microbioma*, estan influenciats en gran mesura per les interaccions hoste-microbi que es reflecteixen en els perfils composicionals i funcionals microbiòmics.

FONT: Yu *et al.* (2022), «An evaluation of the National Institutes of Health grants portfolio: Identifying opportunities and challenges for multi-omics research that leverage metabolomics data», *Metabolomics* (en línia), 18, 29 (30 abril), <<https://doi.org/10.1007/s11306-022-01878-8>>, sota llicència Creative Commons Reconeixement 4.0 Internacional, <<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>>.

3. Descriuint l'exposoma: variabilitat, determinants i patrons poblacionals

3.1. ESTRUCTURA DE CORRELACIÓ DE L'EXPOSOMA

Un repte destacat d'interpretar les associacions exposició-malaltia es deu a les denses correlacions entre totes les exposicions. Segons el tercer criteri de Bradford Hill (1965):

No hem de [...] sobreestimar la importància de la característica. [...] Les relacions un a un no són freqüents. De fet, crec que la multicausalitat generalment és més probable que la causalitat única, tot i que possiblement si sabéssim la resposta podríem tornar a un sol factor.

El marc de l'exposoma permet revisar l'especificitat de les associacions exposició-salut. De fet, el dens patró de correlació entre les exposicions fa que sigui difícil identificar la direccionalitat de la possible relació causal entre les exposicions i la salut. L'enfocament basat en dades suposa poca o cap col·linealitat entre els predictors ambientals, però de tot l'exposoma dens, és gairebé impossible seleccionar una exposició que no estigui correlacionada amb una altra. Una estratègia per a abordar aquests problemes analítics és caracteritzar les correlacions en diverses cohorts per a proporcionar nivells de referència, dins i entre famílies d'exposicions o «camp de coneixement», per a avaluar la importància biològica de les associacions.

El projecte HELIX ha descrit l'estructura de correlació de l'exposoma utilitzant més de cent exposicions ambientals que es van avaluar en 1.301 dones embarassades i els seus fills en sis cohorts de naixement europees (Tamayo-Uria *et al.*, 2019). Aquest projecte ha servit com a primer pas per a identificar una barreja d'exposicions que es produeixen conjuntament com a resultat de vies comunes d'exposició; per exemple, l'arsènic, el mercuri i els compostos perfluo-

rats relacionats amb la ingesta de peix, o derivats del comportament habitual dels participants. Això es va exemplificar en un estudi ampli en què es va examinar l'associació exposoma-metaboloma en dones embarassades, en el qual els nivells de cotinina estaven fortament associats amb metabòlits urinaris del cafè (Maitre *et al.*, 2018). A més, una altra possible font comuna de variació pot ser deguda a la naturalesa de la mesura o de les característiques d'exposició; per exemple, els contaminants persistents lipòfils mesurats a la sang estan associats amb els lípids sanguinis i la massa grassa i, per tant, estan altament correlacionats (Maitre *et al.*, 2022). Les variacions temporals, de comportament i geogràfiques, també es poden interpretar mitjançant aquest tipus d'exercicis. Per exemple, a l'estudi LIFE es va suggerir que l'individu i el sexe (vegeu la figura 7), més que l'entorn compartit dins de la mateixa llar, podrien ser factors importants que influeixen en la variació de l'exposoma (Chung *et al.*, 2018). Entendre les correlacions de les exposicions té importants implicacions analítiques i de mostreig per a la investigació exposòmica.

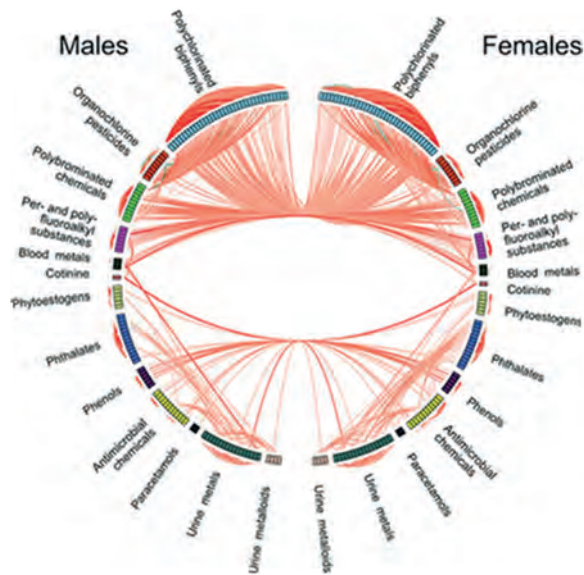


FIGURA 7. Globus de correlació de l'exposoma (128 substàncies químiques que actuen com a disruptors endocrins) que mostra les relacions de biomarcadors entre dones, homes i parelles. FONT: M. K. Chung *et al.* (2018), «Toward capturing the exposome: Exposure biomarker variability and coexposure patterns in the shared environment», *Environmental Science & Technology* (en línia), 52 (15) (4 juliol), p. 8801-8810, <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.8b01467>> (per a permisos addicionals relacionats amb aquesta imatge cal dirgir-se a l'ACS).

3.2. VARIABILITAT TEMPORAL DE L'EXPOSOMA

Variabilitat temporal individual - variacions a curt termini

Les exposicions ambientals fluctuen durant períodes curts de temps a causa de diversos factors com ara els canvis d'estil de vida, les variacions estacionals i la mobilitat geogràfica. Per exemple, els estudis que examinen l'exposició a la contaminació de l'aire han revelat una variabilitat intraindividual significativa, amb individus que experimenten fluctuacions en els nivells de contaminants en funció de factors com els patrons de desplaçament. La variabilitat temporal individual és especialment pronunciada per a les substàncies químiques amb semivida biològica curta, com ara les substàncies químiques no persistents, que s'eliminen ràpidament del cos. Per exemple, els estudis han demostrat fluctuacions en l'exposició a ftalats i bisfenols, amb nivells que varien durant hores, dies o setmanes, a causa de factors com la ingesta dietètica, l'ús de productes per a la cura personal i les condicions de l'entorn interior.

Els estudis de panel han estat crucials per a investigar la variabilitat temporal de les exposicions i el seu impacte en la salut, ja que proporcionen informació sobre com fluctuen les exposicions ambientals de les persones en relació amb factors com ara les activitats diàries, les variacions estacionals i els esdeveniments de la vida. Els estudis de panel tenen un disseny d'estudi longitudinal en què un grup d'individus, conegut com a *panel*, es mesura repetidament al llarg del temps per a avaluar els canvis en l'exposició als factors ambientals i els seus resultats en salut. Aquests estudis solen incloure la recollida de mostres i dades dels mateixos individus en diversos moments, cosa que permet als investigadors examinar com varien les exposicions dins dels individus al llarg del temps i com aquestes variacions poden influir en els resultats de salut. Aquest tipus d'estudis s'han dut a terme amb infants i dones embarassades a l'estudi HELIX (Casas *et al.*, 2018).

Variacions a llarg termini

Els estudis de cohorts longitudinals han proporcionat dades valuoses sobre les tendències temporals de les exposicions ambientals, la qual cosa permet als investigadors fer un seguiment dels canvis de l'exposoma al llarg del temps. Per exemple, les anàlisis de dades històriques de contaminació de l'aire han documentat disminucions en els nivells de partícules i diòxid de nitrogen a les zones urbanes, atribuïdes a intervencions reguladores, avenços tecnològics i canvis en les fonts d'energia. Per contra, els contaminants emergents com les substàncies perfluoroalquilades i polifluoroalquilades (PFAS) han mostrat tendències d'exposició a l'alça a causa del seu ús generalitzat en productes de consum i processos industrials.

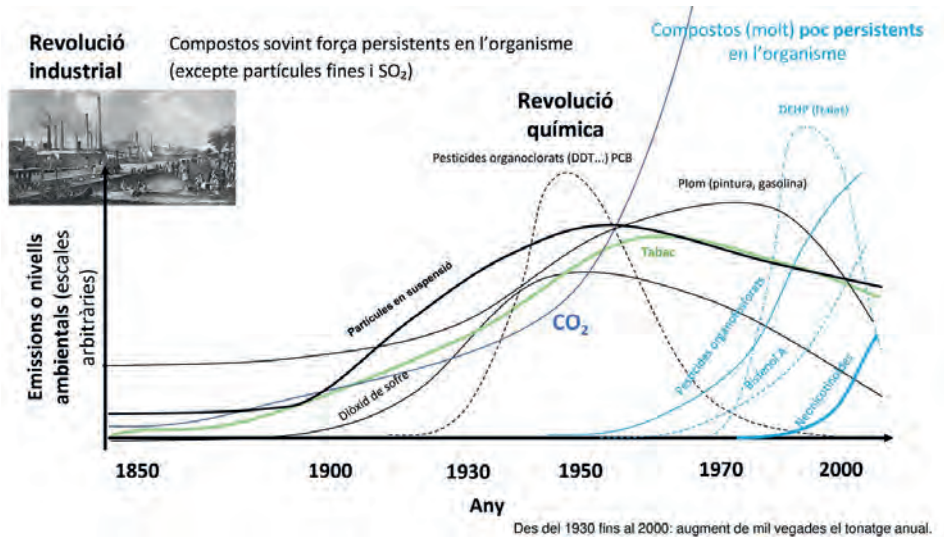


FIGURA 8. L'evolució de l'exposoma químic durant el segle passat.

FONT: Adaptació a partir de Rémy Slama (comunicació personal).

Un exemple potent de variabilitat temporal d'una exposició ambiental, inclosa tota la societat, és l'exposició al plom. Les anàlisis històriques precises són possibles mitjançant l'examen dels nuclis de gel i les seves bombolles d'aire encapsulades. Aquestes investigacions revelen una pronunciada escalada de les emissions de mercuri i plom atribuïble a les activitats humanes des del final de l'edat antiga, després d'un declivi temporal durant l'edat mitjana (McConnell *et al.*, 2019).

Històricament, el plom s'ha associat amb diferents graus d'exposició, especialment entre diferents classes socials. Inicialment, a l'antiga Roma, l'exposició al plom era freqüent entre les classes benestants que utilitzaven *defrutum*, un xarop car fet de raïm cuit emmagatzemat en recipients de plom, per a endolcir els seus aliments. Amb el temps, l'ús generalitzat de la pintura a base de plom i, més tard, de la gasolina amb plom, va provocar una exposició més omnipresent a tota la població. Tanmateix, a mesura que les nacions més riques van eliminar gradualment la gasolina amb plom, els habitatges més antics i sense renovar van sorgir com una font important d'exposició al plom, que ha afectat principalment les comunitats socioeconòmicament desfavorides. Aquesta trajectòria històrica de l'exposició al plom posa de manifest la complexa interacció entre els perills ambientals i la dinàmica social, i subratlla la importància de les perspectives sociològiques per a entendre com les exposicions ambientals s'entrecruen amb determinants socials més amplis de la salut i contribueixen a les desigualtats en salut, fins i tot en societats riques.

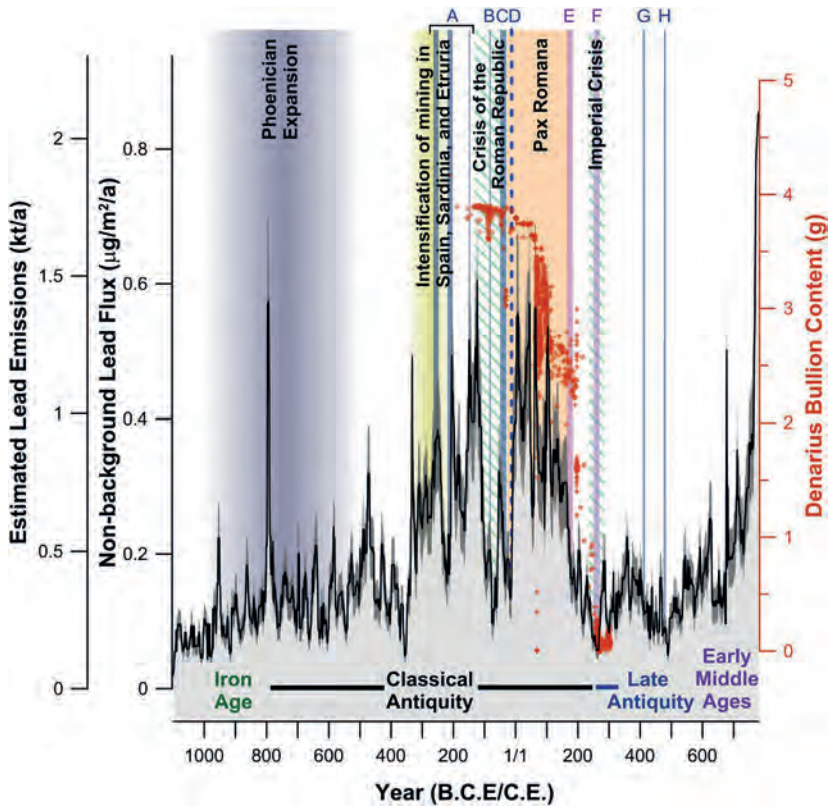


FIGURA 9. La deposició anual de contaminació per plom durant els darrers 2.200 anys s'ha documentat en una sèrie de nuclis de gel que abasten gairebé la meitat de l'Àrtic, inclosos dotze nuclis de gel de Groenlàndia i un de Sèvernaia Zemlià a l'Àrtic rus.

FONT: Joseph R. McConnell *et al.* (2018), «Lead pollution recorded in Greenland ice indicates European emissions tracked plagues, wars, and imperial expansion during antiquity», *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)* (en línia), 115 (22) (29 maig), p. 5729, <<https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.1721818115>>.



FIGURA 10. A l'època romana, era un «privilegi» de les classes adinerades endolcir els seus aliments amb *defrutum*, un car xarop de raïm cuinat en un recipient de plom, que alliberava acetat de plom, un edulcorant.

FONT: Imatge de HerrBudlanski, reproduïda a partir de *Wikimedia Commons* (en línia), <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beuverie_Latine.jpg> sota llicència Creative Commons Reconeixement - Compartir Igual 4.0 Internacional, <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>.

3.3. L'EXPOSOMA I LES DESIGUALTATS EN SALUT

STEFAN SIEBER

Les desigualtats en salut són comunes i es poden trobar en pràcticament tots els contextos, des dels països d'ingressos baixos i mitjans fins als contextos d'ingressos alts. Aquestes desigualtats no només es manifesten a través de factors mèdics, com ara la predisposició genètica, l'accés a l'atenció sanitària i la qualitat dels serveis sanitaris, sinó que també s'associen amb factors externs a l'àmbit mèdic, com ara el gènere, la raça, l'educació, els ingressos, l'habitatge i la seguretat alimentària, els anomenats *determinants socials de la salut* (Neufcourt *et al.*, 2022). Les desigualtats en salut són el resultat de les condicions en què les persones viuen, treballen i envelleixen, que al seu torn estan condicionades per forces polítiques, socials i econòmiques més àmplies (Organització Mundial de la Salut i UN-Habitat, 2010). A més, les desigualtats en salut no es distribueixen aleatòriament entre la població, sinó que mostren patrons consistents segons el posicionament socioeconòmic. El 2010, Sir Michael Marmot i els seus col·legues van publicar un informe fonamental sobre les desigualtats en salut a Anglaterra titulat *Societat*

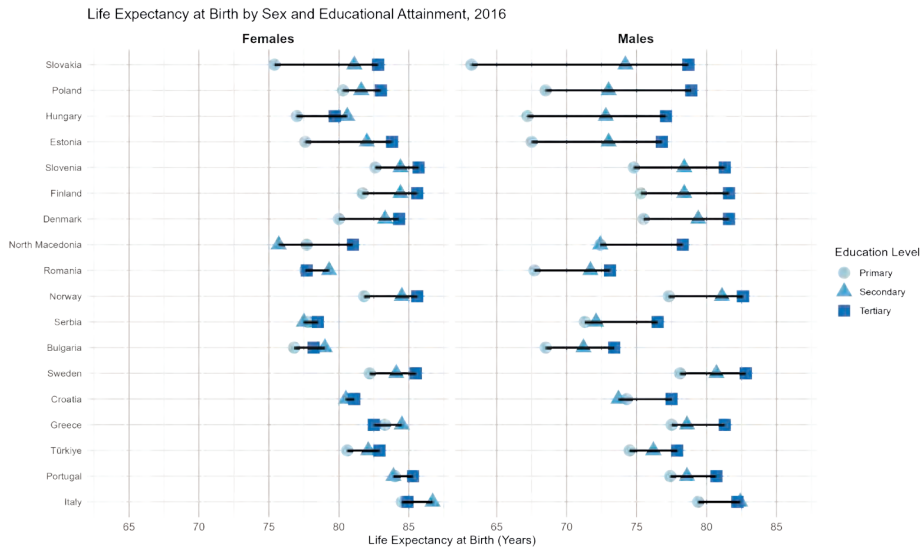


FIGURA 11. Esperança de vida en néixer, per nivell d'estudis, 2016.

FONT: Elaboració de Stefan Sieber a partir de les dades extretes de «Life expectancy by age, sex and educational attainment level», Eurostat (en línia), <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/product/page/DEMO_MLEXPECEDU>.

justa, vides saludables, per crear consciència sobre un tema sovint oblidat entre els responsables polítics i el públic en general (Marmot, 2010). L'informe afirma que cada any es perden entre 1,3 i 2,5 milions d'anys de vida a Anglaterra a causa de la mort prematura a conseqüència de les desigualtats en salut. Aquestes desigualtats en salut són el resultat de les desigualtats socials, fet que es fa evident quan es fa referència al «gradient social de la salut»: com més baixa és la posició social d'una persona, pitjor és la seva salut, una constatació aplicable a gairebé tots els països i contextos del món (Organització Mundial de la Salut, 2008).

Tot i que la literatura científica sobre els determinants socials de la salut ha crescut substancialment en les últimes dècades, els científics que investiguen l'exposoma només s'han interessat recentment en els factors no mèdics que influeixen en els resultats de salut, el benestar i la qualitat de vida. Cada cop més, aquests científics s'interessen en com es poden integrar els determinants socials de la salut en la investigació de l'exposoma, considerant específicament la seva incorporació com a part de l'exposoma extern (Vineis *et al.*, 2020). Els factors de risc per a la salut tradicionals, com el consum de tabac, el consum excessiu d'alcohol, el sedentarisme, etc., expliquen en part les desigualtats socials de salut. Aquestes conductes de salut segueixen un patró social, amb conductes no saludables més fre-

qüents entre les posicions socials més baixes (Gallo *et al.*, 2012). No obstant això, una part substancial segueix sense explicació.

El marc de l'exposoma té un gran potencial per a investigar altres vies que vinculen factors socials amb desigualtats en salut. La hipòtesi d'una manifestació biològica de l'entorn social descriu com els factors socials poden conduir a alteracions biològiques (Blane *et al.*, 2013), cosa que la fa especialment interessant per a la investigació de l'exposoma. La transició social-biològica suggereix que l'entorn social pot tenir un impacte en la salut mitjançant exposicions d'origen exogen o endogen (Neufcourt *et al.*, 2022). Les exposicions d'origen exogen sorgeixen de l'exposoma extern específic i inclouen contaminació, pesticides, tabac, alcohol, dieta, etc. Les exposicions d'origen endogen influeixen en l'exposoma intern a través de factors psicosocials que estan lligats a la interpretació subjectiva de les condicions, com els reptes, les relacions interpersonals, etc., desencadenant la resposta del sistema biològic intern que està vinculada a la percepció de l'estrès i el sistema de resposta a l'estrès. Aquest vincle entre els factors socials de l'exposoma extern general i les respostes biològiques que formen part de l'exposoma intern fa que el marc de l'exposoma sigui una eina poderosa per a explorar com les desigualtats socials es tradueixen en desigualtats de salut.

4. Exposoma i salut

4.1. L'EXPOSOMA DURANT LA PRIMERA ETAPA DE LA VIDA I DESENVOLUPAMENT DE LA SALUT

Les primeres etapes de la vida representen períodes crítics per al desenvolupament de la salut, en els quals les exposicions ambientals durant aquest temps exerceixen efectes profunds i duradors. La hipòtesi dels orígens del desenvolupament de la salut i la malaltia (DOHaD, de l'anglès *developmental origins of health and disease*) planteja que les exposicions ambientals durant períodes crítics del desenvolupament primerenc, especialment durant la vida prenatal i primerenca postnatal, poden influir significativament en els resultats de salut a llarg termini. Aquest concepte suggereix que les exposicions ambientals adverses durant les etapes de desenvolupament sensibles poden programar sistemes fisiològics, i provocar amb el temps més susceptibilitat a les malalties no transmissibles (MNT).

Un dels exemples més coneguts que il·lustren la hipòtesi DOHaD és l'estudi holandès sobre la fam, realitzat pel professor David Barker i els seus col·legues. Aquest estudi històric va examinar individus que estaven exposats a una desnutrició severa durant la gestació a l'úter a causa de la gran fam holandesa de 1944-1945. Els investigadors van trobar que les persones que estaven exposades prenatalment a la fam presentaven a llarg termini taxes més altes de malalties cròniques, com ara obesitat, malalties cardiovasculars i diabetis, en comparació amb les persones no exposades. Aquests resultats van proporcionar evidències concloents sobre el vincle entre les exposicions primerenques i els resultats de salut posteriors, la qual cosa establia les bases per a més investigacions sobre la hipòtesi DOHaD (Barker *et al.*, 1989).

Des de llavors, nombrosos estudis de tot el món han donat suport i han ampliat la hipòtesi DOHaD, amb investigacions sobre l'impacte de diverses exposi-

cions primerenques en el desenvolupament de la salut. La recerca ha explorat els efectes de la nutrició materna, l'exposició a contaminants ambientals, l'estrès i altres factors durant l'embaràs i la infància sobre el risc de MNT en la descendència.

Per exemple, a Espanya, l'estudi de cohorts INMA (INFància i Medi Ambient) és un estudi de cohorts de naixements a gran escala que investiga els efectes de l'exposició ambiental sobre la salut i el desenvolupament infantil (Guxens *et al.*, 2012).



FIGURA 12. Xarxa de cohorts de naixement INMA.

FONT: Projecte INMA (2018), *INMA - Infància i medi ambient* (en línia), <<https://www.proyectoinma.org/ca/proyecto-inma/disseny-de-lestudi/>>.

Algunes conclusions clau de la cohort INMA inclouen:

— *Exposicions prenatales*: diverses exposicions prenatales, com ara la contaminació de l'aire, el fum del tabac i la dieta materna, s'associen amb resultats adversos per a la salut dels infants. Per exemple, l'exposició als contaminants de l'aire durant l'embaràs s'ha relacionat amb una disminució del pes en néixer i problemes respiratoris en els nadons.

— *Resultats del neurodesenvolupament*: l'exposició prenatal a certs contaminants ambientals, com ara bifenils policlorats (PCB) i pesticides organofosforats,

pot estar associada amb retards en el desenvolupament neurològic i deterioraments cognitius en infants.

— *Asma infantil*: les exposicions prenatales i primerenques a la contaminació de l'aire i al fum del tabac són factors de risc per a l'asma infantil i les al·lèrgies respiratòries.

— *Creixement i desenvolupament*: les exposicions ambientals tenen un impacte en els patrons de creixement i el desenvolupament físic dels infants. Per exemple, l'exposició materna a substàncies químiques que alteren el sistema endocrí durant l'embaràs s'ha relacionat amb trajectòries de creixement alterades en la descendència.

La primera part del curs vital presenta importants finestres d'oportunitat per a la prevenció. La salut i la malaltia són processos complets del curs vital i és ben reconegut que les primeres parts del curs de la vida, des de la concepció i fins i tot la preconcepció, són especialment vulnerables a les influències ambientals amb conseqüències al llarg de la vida. Les MNT més comunes tenen almenys una part del seu origen en els primers divuit anys de vida, i la prevenció durant aquests períodes no només pot millorar la salut infantil, sinó que pot millorar la salut al llarg de la vida i les trajectòries de la malaltia. Per tant, la construcció d'eines i dades d'exposició per al futur ha de començar a la primera part del curs de la vida.

4.2. EXPOSOMA I SALUT REPRODUCTIVA I SEXUAL: EL CAS DELS DISRUPTORS ENDOCRINS

Recentment, s'ha demostrat que alguns compostos poden actuar com a disruptors endocrins, *alterant el funcionament normal de les vies hormonals*. Des del punt de vista molecular, aquests compostos presenten unes estructures molt semblants a les de les hormones, substituïnt-les en els diferents passos necessaris per dur a terme la seva funció, la qual cosa provoca alteracions en el sistema hormonal. L'exposició a disruptors endocrins pot ser perjudicial en qualsevol etapa de la vida, però és més rellevant durant les finestres de susceptibilitat, especialment durant l'embaràs, la lactància i la infància, períodes crítics en el desenvolupament en què les hormones tenen un paper essencial. En aquest sentit, l'avenç i desenvolupament recent de les tecnologies òmiques permeten la caracterització de cadascuna de les molècules a les quals estem exposats. Gràcies a això, l'exposoma està tenint un paper decisiu a l'hora de determinar fins a quin punt els disruptors endocrins representen un risc per a la salut humana.

Un exemple de compostos sintètics que actuen com a disruptors endocrins són els ftalats, utilitzats habitualment en plàstics, PVC, cosmètics o productes de cura personal. Quan aquests compostos entren en contacte directe amb sang o fluids que contenen lípids, poden entrar fàcilment al torrent sanguini i migrar a

qualsevol part del cos. Si aquests compostos arriben als testicles o als ovaris, s'ha observat que poden alterar la seva funció de secreció hormonal, i, per tant, poden provocar problemes reproductius, avortaments espontanis, problemes de creixement i baix pes en néixer, entre d'altres.

D'altra banda, cal destacar el paper dels disruptors endocrins en el desenvolupament de la diabetis mellitus de tipus II (DM). La DM es caracteritza per nivells elevats de glucosa en sang (hiperglucèmia) a causa de la resistència a la insulina i un fracàs progressiu en la secreció pancreàtica d'insulina. Tot i que hi ha certa predisposició genètica a la diabetis, factors no genètics com una mala alimentació, un estil de vida sedentari o determinats contaminants ambientals poden ser crucials en el desenvolupament d'aquesta malaltia. De fet, l'exposició a aquests factors durant l'etapa prenatal s'ha identificat com un factor de risc per a la diabetis futura. Concretament, el bisfenol A (BPA) s'ha identificat com un compost que actua com a disruptor endocrí relacionat amb el desenvolupament de la DM, i el seu ús està prohibit o restringit en algunes aplicacions a Europa des del 2011.

Si bé la quantitat de molècules amb aquesta capacitat disruptiva a la qual estem exposats és baixa, els estudis demostren que els efectes d'aquests compostos es poden potenciar, de manera que encara que estem exposats a dosis baixes, l'efecte combinat és més gran. Això subratlla la importància d'identificar aquests compostos que actuen com a disruptors endocrins.

Actualment, hi ha diversos projectes europeus en aquesta direcció, com el clúster EURION. Aquesta iniciativa pretén identificar els disruptors endocrins relacionats amb un augment del risc de patir determinades malalties i desenvolupar proves diagnòstiques basades en aquesta informació.

4.3. L'EXPOSOMA I LES MALALTIES NO TRANSMISSIBLES

APOLLINE SAUCY

El paper dels factors ambientals en les malalties no transmissibles (MNT) és cada cop més reconegut. Segons l'OMS, 12,6 milions de morts a tot el món (el 24 % de totes les morts) es podrien atribuir al medi ambient, dels quals dos terços (uns 8,2 milions de morts) estan relacionats amb les MNT (Prüss-Üstün *et al.*, 2016). La contaminació de l'aire contribueix a 5 milions de morts per malalties cardiovasculars cada any i es considera la cinquena causa de mort més important, just després de fumar (GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018). Altres exposicions ambientals són cada cop més reconegudes pels seus efectes adversos sobre la salut, inclòs el clima (Vicedo-Cabrera *et al.*, 2021; Watts *et al.*, 2018), el soroll ambiental (Münzel *et al.*, 2021; Vienneau *et al.*, 2015), la urbanització (fitxa informa-

tiva de l'Organització Mundial de la Salut, 2021) i la manca d'espais verds (Barboza *et al.*, 2021).

Malalties cardiovasculars

Les malalties cardiovasculars (MCV) representen la contribució més gran a la càrrega ambiental de la malaltia en tot el món. Les MCV cobreixen una sèrie de trastorns de salut del cor i dels vasos sanguinis, incloses les malalties coronàries i les malalties cerebrovasculars. El 2017, van contribuir a 17,8 milions de morts i 35,6 milions d'AVAD ('anys de vida ajustats per discapacitat', DALY en anglès) en tot el món, cosa que les converteixen en la principal causa de mort a escala mundial (Wang *et al.*, 2023). L'acció de les condicions ambientals sobre les MCV pot ser directa (per exemple, l'impacte directe de la contaminació de l'aire sobre la funció respiratòria i la pressió arterial), però també pot estar mediada per canvis de comportament o interaccions socials, que, al seu torn, poden conduir a malalties cardiovasculars. Per exemple, l'activitat física i un estil de vida saludable es poden promoure mitjançant un millor accés als espais verds públics i al transport públic, i millorant la seguretat al carrer.

Salut mental

S'ha demostrat que els entorns complexos, que inclouen tant els perills ambientals com l'entorn social, afecten la salut mental i causen trastorns del comportament. Wang i el seu equip van realitzar anàlisis d'associació a tot l'exposoma en una cohort bessona i va trobar que més de la meitat de les exposicions estaven associades significativament amb símptomes depressius en l'edat adulta jove (Wang *et al.*, 2023). En particular, les influències de la situació familiar i l'exposoma social van ser motors particularment importants dels símptomes depressius al final de l'adolescència i la primera edat adulta. Altres exposicions ambientals com el soroll ambiental també poden afectar la salut mental, possiblement mitjançant alteracions del son i efectes sobre el sistema nerviós central (Hahad *et al.*, 2024). En un estudi recent realitzat prop d'un aeroport militar, es va observar un fort vincle entre l'exposició a sorolls forts d'avions militars i exacerbacions de símptomes i prescripcions mèdiques en pacients amb tractaments psiquiàtrics (Wicki *et al.*, 2024).

MNT i disparitats en salut

Els impactes dels contaminants ambientals sobre la salut varien segons les regions, els sexes i els grups d'edat. La contribució de les MNT en comparació

amb les malalties infeccioses és més gran entre la població adulta i la gent gran, i als països d'ingressos alts. Tanmateix, els impactes sobre la salut de les condicions ambientals modificables afecten globalment de manera desproporcionada als països d'ingressos baixos i mitjans. Amb la transició epidemiològica cap a l'augment de la prevalença de les MNT als països en desenvolupament i l'augment de part de la població que viu en entorns urbans, és probable que aquestes desigualtats ambientals creixin en els propers anys. Per tant, la promoció d'entorns de vida saludables és essencial per a reduir la mortalitat i la morbiditat per malalties cròniques a tot el món i limitar els costos sanitaris associats, cada cop més grans (Hajat i Stein, 2018).

4.4. MALALTIES INFECCIOSES I EXPOSOMA

Les exposicions ambientals, inclosos els disruptors endocrins (EDC), poden influir en la susceptibilitat a les infeccions. Se sospita que exerceixen els seus efectes a través de vies hormonals. Certs EDC com ara ftalats, bisfenols, pesticides organoclorats i alcans perfluorats (PFAS) destaquen com a possibles desencadenants d'infeccions agreujades. Una prova concloent suggereix que l'exposició a aquestes substàncies pot afectar els mecanismes de defensa immune, ja que fa augmentar potencialment la vulnerabilitat a malalties infeccioses com la COVID-19 (Tsatsakis *et al.*, 2020).

Les dades epidemiològiques subratllen la importància d'aquestes preocupacions, especialment en infants exposats a PFAS, ja que revelen una disminució de les respostes immunes a les vacunes rutinàries (Grandjean *et al.*, 2012). A més, aquesta exposició s'associa a un risc més gran de desenvolupar malalties infeccioses. A mesura que el marc de l'exposoma amplia la nostra comprensió de les influències ambientals sobre la salut, les intrincades connexions entre els contaminants i les malalties infeccioses justifiquen una exploració exhaustiva. La identificació d'aquests enllaços no només aprofundeix en la nostra comprensió de les vies de les malalties, sinó que també subratlla la importància de mitigar les exposicions per a fomentar un sistema immunitari resistent i sensible davant els reptes infecciosos.

L'exposició a la contaminació de l'aire exterior pot afectar la transmissió, la susceptibilitat i la gravetat de malalties infeccioses com la COVID-19. La contaminació de l'aire pot afectar la viabilitat i el moviment de les partícules virals, augmentar potencialment el risc d'infecció en suprimir les defenses pulmonars, alterar el reconeixement del receptor i afectar els nivells d'expressió de proteïnes clau implicades en l'entrada viral. L'exposició crònica a la contaminació de l'aire també podria empitjorar els resultats de la COVID-19 en agreujar les condicions cròniques subjacents i deteriorar la funció immune. Un estudi recent a Catalunya

(COVIDCAT), va trobar que (1) l'exposició a la contaminació de l'aire es va associar positivament amb la magnitud de la resposta d'anticossos entre els participants seropositius i (2) l'exposició al NO_2 i $\text{PM}_{2,5}$ es van associar positivament amb la malaltia COVID-19 i amb la gravetat de la malaltia (Kogevinas *et al.*, 2021).

5. La ciència de dades i l'exposoma

El principal avantatge de l'exposoma respecte als enfocaments tradicionals d'estudi «una exposició - una malaltia» és que proporciona un marc conceptual sense precedents per a l'estudi de múltiples perills ambientals (urbans, químics, estils de vida, socials) i els efectes que van associats amb ells. De fet, els models clàssics d'un sol contaminant no asseguren que l'associació analitzada sigui deguda a l'efecte contaminant o a una altra exposició correlacionada que no s'ha tingut en compte en l'anàlisi. Tampoc són capaços de capturar les interaccions i els efectes acumulatius de la barreja d'exposició. A més, atès l'augment de disponibilitat de dades complexes de salut ambiental a causa de l'aparició de noves tecnologies (com les històries clíniques electròniques, plataformes òmiques d'alt rendiment, sensors portàtils, etc.), calen enfocaments estadístics més avançats que se centrin en mescles complexes d'exposicions.

No obstant això, l'anàlisi de dades tan complexes comporta nombrosos reptes, per exemple, les correlacions generalment altes entre les exposicions d'una mateixa família (contaminants atmosfèrics, estil de vida), la capacitat de capturar efectes acumulats de dosis baixes, avaluar les interaccions o identificar components importants de la mescla. Recentment, s'han aplicat mètodes que tinguin en compte múltiples exposicions i les interaccions entre elles, per exemple, mitjançant l'ús de mètodes d'anàlisi de mescles, integrant la selecció, la contracció i l'agrupació de variables correlacionades (per exemple, LASSO, *elastic-net*, *adaptive elastic-net*), tècniques de reducció de dimensions (per exemple, component principal, anàlisi de mínims quadrats parcials) o mitjana de model bayesià (BMA), regressió de màquina del nucli bayesià (BKMR), etc. Una sèrie de limitacions d'aquests enfocaments s'han identificat prèviament, com ara la manca d'estabilitat de selecció de models (mètodes de contracció), la manca d'interpretabilitat de les variables latents (reducció de dimensions) i la ineficiència compu-

tacional (models bayesians). A més, poques vegades s'apliquen en el context de dades de l'exposoma grans (>100 variables) i heterogènies (òmiques, variables categòriques/contínues).

Reducció de la dimensionalitat

El primer punt d'interès és l'ampli ús de mètodes de reducció de la dimensionalitat, especialment la selecció de característiques, per a tractar dades exposòmiques multivariants. Els mètodes d'extracció de característiques són menys utilitzats perquè solen complicar la interpretació dels resultats si ens interessa l'efecte d'una determinada exposició sobre la salut. No obstant això, alguns mètodes interessants intenten analitzar grups d'exposicions correlacionades com una manera de reduir la dimensionalitat de l'entrada mantenint els resultats interpretables.

Efectes combinats de les exposicions

Per a mesurar l'efecte combinat de les exposicions es poden utilitzar mètodes d'índex. Aquests tenen l'avantatge d'una interpretació fàcil, ja que proporcionen una estimació d'un únic paràmetre (és a dir, un únic valor numèric) per a la barreja d'exposicions, juntament amb les ponderacions que il·lustren fàcilment la contribució de cada exposició. Tots els mètodes d'índex tenen l'inconvenient que no tenen en compte les interaccions entre exposicions que contribueixen al mateix índex. Això es pot resoldre utilitzant mètodes de superfície de resposta, a costa d'una interpretació potencialment més difícil. La tensió entre interpretabilitat i complexitat a l'hora d'escollir entre models d'índex i models de superfície de resposta es pot alleujar mitjançant mètodes desenvolupats recentment (models d'índex múltiples) que combinen alguns dels avantatges d'ambdues famílies de mètodes. Aquests mètodes defineixen índexs fàcilment interpretables, i, alhora, poden incorporar relacions no lineals i no additives entre els índexs d'exposició i el resultat de salut (McGee *et al.*, 2023).

Les tècniques bayesianes¹ també poden ser útils perquè penalitzen de manera natural els models complexos i ofereixen flexibilitat per a incorporar un procés de selecció variable. També és útil obtenir les distribucions de qualsevol quantitat que es pugui derivar de la sortida del model.

1. Les tècniques bayesianes són mètodes estadístics que impliquen l'actualització de creences o probabilitats sobre hipòtesis basades en coneixements previs i dades observades, i permeten la incorporació de la incertesa i l'estimació de paràmetres mitjançant distribucions de probabilitat.

Aprentatge automàtic (machine learning) i predicció

Els mètodes d'aprenentatge automàtic poden augmentar potencialment la predictibilitat del resultat capturant informació més complexa de les dades (per exemple, interaccions complexes, relacions no lineals, etc.). Els models que combinen múltiples tècniques estadístiques en un conjunt poden fins i tot proporcionar millors resultats, ja que els diferents mètodes poden ser capaços de capturar diversos patrons de dades. Els mètodes d'aprenentatge automàtic inclouen mètodes de conjunt (com ara boscos aleatoris, *xgboost*), xarxes neuronals i màquines de vectors de suport.

Models causals

Els models causals han guanyat popularitat en epidemiologia ambiental (Bind, 2019), fins i tot per a mescleres. De fet, les qüestions causals són les que en última instància impulsen les intervencions i el canvi de polítiques. L'anàlisi de la mediació causal amb dades d'exposoma ens pot ajudar a prioritzar els factors ambientals que tenen un impacte més gran en la salut. Alguns exemples de models causals aplicats a les associacions exposoma-salut inclouen l'anàlisi de mediació mitjançant dades òmiques, mètodes de computació-g (*g-computation*) i l'ús de boscos aleatoris causals (*causal random forest*).

6. El potencial de la recerca en l'exposoma per a la política de salut pública

6.1. L'EXPOSOMA MODIFICABLE

L'exposoma modificable fa referència a les exposicions ambientals que es poden alterar a través d'*accions individuals o collectives*.

En identificar i entendre les exposicions que són susceptibles de canviar, la investigació de l'exposoma proporciona un full de ruta per a intervencions dirigides. Això implica reconèixer els factors d'estil de vida, les opcions de comportament i les condicions ambientals que els individus o les comunitats tenen la capacitat de modificar. Per exemple, reduir l'exposició a la contaminació de l'aire mitjançant la promoció d'opcions de transport sostenible o la mitigació de la contaminació acústica mitjançant estratègies de planificació urbana.

Mitigació de les exposicions a disruptors endocrins

Nombroses intervencions han demostrat el potencial de modificar l'exposició a disruptors endocrins comuns com els fenols, els ftalats i els parabens, que es troben freqüentment en productes de cura personal (PCP) i fonts alimentàries. Les intervencions que promouen l'augment de l'exposició, com ara l'ús de PCP que contenen triclosan o menjar que inclouen aliments enllaunats susceptibles d'alliberar BPA, han donat lloc de manera constant a concentracions urinàries elevades de les substàncies químiques dirigides. Per contra, les intervencions que eliminaven o substituïen aquestes fonts d'exposició generalment han provocat una disminució de les concentracions de biomarcadors. *Les modificacions de l'estil de vida, la revisió de les etiquetes dels productes o la substitució d'aliments* han emergit com a estratègies factibles, que il·lustren la capacitat de l'individu de reduir l'exposició d'una manera eficaç.

Tanmateix, encara queden preguntes importants per respondre, especialment pel que fa als èters de glicol. Els estudis sobre substituïts del bisfenol A (BPA) i els seus possibles impactes en la salut també són limitats. En una revisió sistemàtica recent que incloïa vint-i-sis intervencions (Yang *et al.*, 2023), els metabòlits de BPA i ftalats van rebre més atenció, possiblement a causa de l'intens interès mediàtic. Les intervencions en la dieta, especialment les que se centren en el BPA, van demostrar èxit, ja sigui soles o combinades amb mesures relacionades amb PCP. Els resultats inesperats, com l'augment de les concentracions en certs estudis de PCP, van subratllar la complexitat de la reducció de l'exposició. Els estudis van emfatitzar que les intervencions haurien de tenir en compte la cooperació dels participants, la motivació i la facilitat d'adoptar canvis per a millorar l'eficàcia.

Els reptes d'identificar productes de substitució més segurs eren evidents, i la contaminació no intencionada suposava un risc. Els participants es van enfrontar a dificultats per adherir-se als canvis a llarg termini, posant èmfasi en la necessitat d'intervencions sostenibles. La variada demografia dels participants i la manca de seguiment a llarg termini limiten la generalització d'alguns estudis. No obstant això, les intervencions reeixides mostren el potencial d'impacte generalitzat mitjançant mesures polítiques dirigides a fonts d'exposició, transcendent els canvis de comportament individuals.

Les intervencions en l'exposoma urbana

MÒNICA UBALDE LÓPEZ

Les estructures urbanes tradicionals estan dissenyades majoritàriament per a afavorir la mobilitat en vehicle privat i no per a cobrir les necessitats de les poblacions més vulnerables: infants, joves, gent gran i persones amb malalties cròniques. El trànsit de vehicles motoritzats és un dels principals factors que contribueixen a la mala qualitat de l'aire a la majoria de les zones urbanes, que no compleixen les directrius internacionals de qualitat de l'aire i les recomanacions de l'OMS, la qual cosa provoca una mortalitat prematura i un augment de la càrrega de morbiditat. Aquest model de planificació urbana i de mobilitat deixa de banda la possibilitat de tenir i crear espais oberts, més naturalitzats i inclusius que atenguin necessitats diverses de la vida quotidiana, i contribueixen a reduir altres exposicions nocives urbanes més enllà de la contaminació atmosfèrica: alts nivells de soroll, efecte de l'illa de calor, manca d'espais verds/blaus, activitat física i interacció social. Com a resposta, les ciutats estan desenvolupant mesures de pacificació del trànsit per a reduir la circulació de vehicles motoritzats. Els redissenys urbans que redueixen l'aparcament de vehicles, redueixen els límits de velocitat o

eliminen completament el trànsit poden millorar la qualitat de l'aire, la seguretat i fomentar els mitjans de transport actius.

Es necessiten urgentment accions preventives i efectives que redueixin la càrrega sanitària i econòmica de l'exposoma humà nociu. Aquestes accions han de reconèixer els complexos sistemes d'influència que afecten l'exposició de la població, inclosos els «factors d'origen/estructurals» (*upstream*) (per exemple, forces econòmiques, polítiques i globals, l'entorn natural i construït) i «factors derivats de l'origen» (*downstream*) (per exemple, comportaments d'individus i organitzacions) sobre l'eficàcia d'intervencions de reducció de l'exposoma (Rutter *et al.*, 2017). Per a traslladar ràpidament l'evidència a la pràctica es requerirà la participació de les comunitats, les parts interessades i els responsables de la presa de decisions en el desenvolupament i l'avaluació de les intervencions (Eldredge *et al.*, 2016). En aquest sentit, és clau desenvolupar, implementar i avaluar intervencions efectives i escalables coproduïdes per a reduir l'exposició personal als efectes nocius de l'exposoma urbà. Les noves tecnologies (per exemple, els sensors de contaminació de l'aire portàtils o les aplicacions per a telèfons intel·ligents) ofereixen la possibilitat de conèixer millor les exposicions personals a l'aire lliure i a l'interior (Larkin i Hystad, 2017). La informació en temps real pot ajudar les persones a prendre decisions ben informades que els permetin reduir l'exposició a l'exposoma (per exemple, escollir rutes menys contaminades per als desplaçaments a peu o en bicicleta).

Les intervencions a l'espai públic es poden entendre com a intervencions de salut pública. Les intervencions s'han de desenvolupar en col·laboració directa amb les comunitats i les parts interessades, assegurant que les intervencions coproduïdes siguin acceptables i factibles, i augmentant així la probabilitat de portar-les ràpidament a la pràctica. Algunes eines que s'han dissenyat per a orientar l'urbanisme estan incorporant aquesta dimensió clau de la participació ciutadana. Una major participació ciutadana és alhora un mandat democràtic i una manera de generar voluntat política. Com a exemple d'aquestes eines, el conjunt d'actuacions anomenat PMUS (polítiques i planificació de mobilitat urbana i sostenible) és un pla estratègic que pretén construir-se a partir de les necessitats de les persones, i algunes iniciatives ho han considerat com un pilar clau de l'estratègia amb conjunts d'eines d'avaluació específiques (Rupprecht *et al.*, 2019). Malgrat això, encara no es presta gaire atenció a les barreres de governança i als facilitadors a l'hora de dissenyar intervencions. La participació no només ha de ser possible, sinó també significativa. El valor de la participació pública només es fa evident quan els resultats s'integren de manera clara i sistemàtica en els plans de mobilitat urbana sostenible. Els projectes futurs haurien d'abordar amb força aquests problemes de governança. Les intervencions per a reduir l'exposició es poden coproduir, però les reduccions significatives requereixen canvis estructurals a més d'un canvi de comportament individual.



FIGURA 13. Participació comunitària, coproducció i acció cap a la millora de l'exposoma urbà.

FONT: Elaboració de Mònica Ubalde.

Les intervencions urbanes destinades a renaturalitzar l'entorn de la construcció, allunyar el trànsit i fomentar la mobilitat activa i el transport públic són claus per a millorar l'exposició urbana. Les mesures de restricció del trànsit, com ara els barris de baix trànsit implementats a Londres, ajuden a crear llocs més saludables i segurs per a la comunitat, no només per la seva potencial reducció de la contaminació de l'aire sense afectar els llocs límit (Yang *et al.*, 2022), sinó també sobre

els nivells de soroll, així com per a recuperar l'espai per a les persones i les infraestructures naturalitzades. S'han estimat els beneficis d'augmentar la vegetació del carrer, augmentar la biodiversitat, proporcionar serveis ecosistèmics i resiliència al clima per a la salut mental dels adults i la càrrega relacionada en els serveis de salut pública (Yañez *et al.*, 2023), així com per al desenvolupament conductual i cognitiu dels infants (Opbroek *et al.*, 2024).

En entorns urbans, les escoles són sovint «punts calents» urbans situats en zones d'alta contaminació o soroll, agreujats per alts nivells d'ús del cotxe durant el trajecte escolar. Els desplaçaments de la llar a l'escola contribueixen a la dosi diària de contaminants atmosfèrics del 20 % dels infants. Si pensem en la salut des d'una perspectiva de salut pública i un enfocament basat en el curs de la vida (Kalache i Kickbusch, 1997), podem visualitzar fàcilment que cal una iniciativa especial per a dissenyar entorns urbans segurs i saludables per a i amb infants (Bishop i Corkery, 2017), ja que els resultats de salut a llarg termini estan molt influenciats pels hàbits i els comportaments dels nostres primers anys, que també estan molt condicionats per aquest entorn urbà.

Els entorns urbans al voltant de les escoles són espais prioritaris per a la salut i el benestar dels infants i les seves famílies. Com que les escoles estan distribuïdes per tots els barris, els entorns escolars urbans es poden entendre com un punt d'entrada estratègic per a aconseguir una ciutat més segura i saludable. Implementar intervencions en els entorns escolars i prioritzar la salut de la població més vulnerable (perspectiva d'equitat), aporta beneficis per a la resta de ciutadans en reduir l'exposoma urbà per a tothom. Els programes de carrers escolars tenen com a objectiu millorar la qualitat d'aquests espais públics mitjançant el redisseny de carrers, mesures de pacificació del trànsit, la supressió d'aparcaments i la incorporació de mobiliari urbà i vegetació, tot i que pocs programes urbanístics se sotmeten a avaluacions d'impacte rigoroses. Els estudis d'avaluació d'impacte dels programes d'intervenció urbana en entorns escolars demostren que les mesures de pacificació dels carrers milloren l'exposoma urbà, gràcies al fet de reduir el flux de trànsit i els contaminants relacionats (és a dir, NO₂), augmentar l'espai públic disponible per als ciutadans i el seu ús, fomentar el joc dels infants al carrer, l'activitat física i la interacció social (Ferrer-Fons *et al.*, 2023; Ubalde-López *et al.*, 2023).

El poder transformador dels entorns escolars és, òbviament, indubtable, ja que l'objectiu és garantir que les escoles constitueixin un recurs favorable que impacti en l'educació i el creixement infantil, així com promoure el benestar i la salut per a tota la ciutat. Encara que el paper clau dels entorns escolars urbans i les intervencions enfocades a reduir els factors de risc relacionats amb l'entorn construït i la salut es dissenyen principalment per generar un canvi de comportament individual (per exemple, augmentar el temps que es passa en espais verds o incre-

mentar el desplaçament a peu o en bicicleta), en lloc d'implementar canvis estructurals que promoguin un comportament saludable i redueixin l'exposició urbana en la població (Fernandes *et al.*, 2023). Els canvis en l'entorn construït (per exemple, la infraestructura i el suport per a les bicicletes i per anar a peu) són necessaris per promoure canvis de comportament. Finalment, s'ha d'integrar una estratègia d'avaluació d'impacte des de la fase inicial de disseny de la intervenció. És essencial identificar què funciona i per a qui, entendre les barreres i els facilitadors per a la implementació i l'avaluació, ja que hauria de formar part del disseny i les pràctiques de les polítiques públiques.

6.2. AVALUACIÓ I POLÍTICA D'IMPACTE EN LA SALUT

L'avaluació del risc i l'impacte en la salut s'està allunyant d'un model «un sol químic i un únic resultat per a la salut» cap a un nou paradigma de seguiment de la totalitat d'exposicions que les persones poden experimentar al llarg de la seva vida. L'avaluació d'impacte en la salut (HIA, de l'anglès *health impact assessment*) i l'avaluació de riscos són eines poderoses que contribueixen a la presa de decisions informades en salut pública i desenvolupament de polítiques. Aquests processos avaluen sistemàticament els efectes potencials sobre la salut de polítiques, programes o projectes, i proporcionen informació valuosa sobre els riscos i els beneficis associats a les diferents intervencions. La fusió de l'evidència científica, l'aportació de la comunitat i les consideracions polítiques és fonamental per a l'èxit d'aquestes avaluacions.

A diferència de les avaluacions tradicionals que sovint se centren en exposicions o riscos singulars, l'exposoma amplia l'abast, que engloba la totalitat d'exposicions ambientals amb què es troben les persones al llarg de la seva vida. Tenint en compte l'*impacte acumulat de múltiples exposicions* (Tulve *et al.*, 2024) —que van des de la qualitat de l'aire i els factors d'estil de vida fins a determinants socioeconòmics—, l'exposoma proporciona una comprensió holística de les influències sobre la salut. La necessitat d'avaluacions d'impacte acumulatiu sorgeix del reconeixement cada vegada més gran de la urgència d'una ciència aplicable per a abordar les *necessitats de les comunitats sobrecarregades*.

De manera similar a la medicina de precisió, la *salut pública de precisió* pot implicar l'adaptació de mesures preventives i tractaments als perfils genètics individuals o als historials d'exposició. A mesura que naveguem per la intersecció de la recerca de l'exposoma, l'avaluació de l'impacte en la salut i el desenvolupament de polítiques, descobrim noves vies per a intervencions i polítiques de salut pública de precisió que aborden la interacció complexa dels factors ambientals sobre la salut humana, i que assegurin que les intervencions adequades es lliurin a les persones adequades en el moment adequat.

7. Perspectives de futur

7.1. RECERCA DE L'EXPOSOMA A GRAN ESCALA

Per tal d'estudiar nombrosos contaminants ambientals i factors de risc físics, d'estil de vida i social i les seves combinacions, a més d'incorporar dades òmiques d'alta dimensió, és important que la investigació de l'exposoma miri més enllà d'un projecte i s'enfoqui cap al futur, per tenir una plataforma eficaç i gran per a la generació d'evidències i la replicació dels resultats. Tanmateix, actualment les eines i les dades estan disperses i la informació encara es troba en gran part continguda en publicacions científiques. S'han dut a terme iniciatives per a harmonitzar i fer disponibles les dades de l'exposoma existents en múltiples ubicacions (tant per a estudis òmics com per a estudis de tipus ExWAS; vegeu, per exemple, la base de dades HELIX o les dades de metabolòmica, COMETS). La investigació multicèntrica de l'exposoma hauria d'implementar la infraestructura de dades FAIR per a permetre'n la cercabilitat, l'accessibilitat, la interoperabilitat i (re)utilització de les dades de l'exposoma. El projecte H2020 LifeCycle de la UE, que reuneix estudis europeus sobre l'embaràs i cohorts infantils en una plataforma d'intercanvi de dades harmonitzat, ha començat a implementar aquests principis, basant-se en 80.000 parelles de mare-fill a la línia de base en quinze cohorts de deu països repartits pel nord, l'est, el sud i l'oest d'Europa (vegeu la figura 14). Hi ha hagut altres iniciatives com la CHEAR (Child's Health Exposure Analysis Resource) als EUA, que crea accés a eines de laboratori estandarditzades per a la investigació de l'exposoma en estudis de salut infantil, i amb el temps garanteix la comparabilitat i la replicació dels resultats. Aquesta iniciativa es va ampliar el 2019 i inclou també un dipòsit de dades, centre d'anàlisi i ciència.

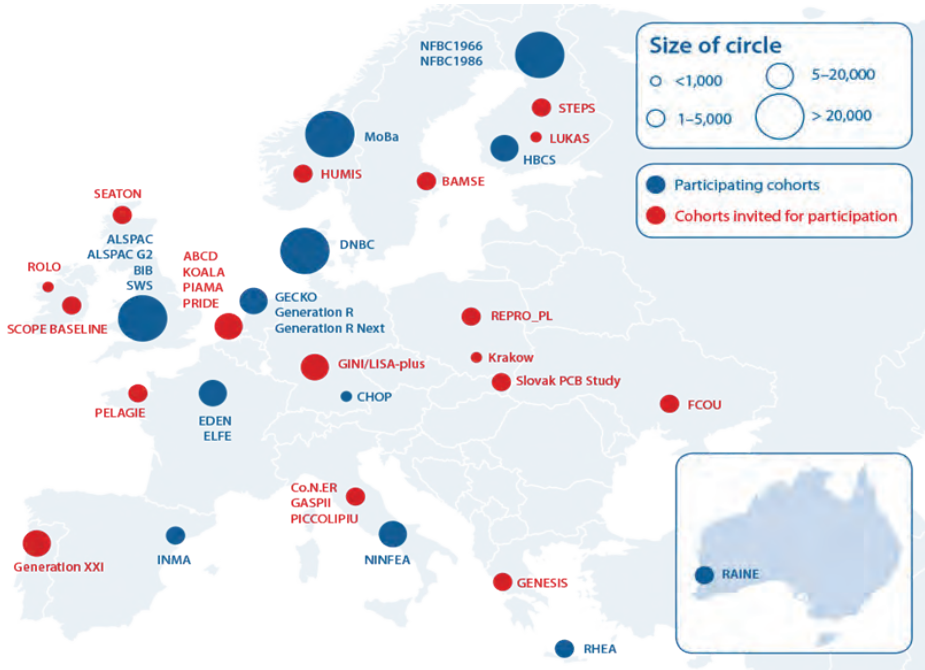


FIGURA 14. Xarxa de cohorts infantils de la UE.

FONT: *EU Child Cohort Network* (en línia), <<https://euchildcohortnetwork.eu/>>.

Recentment, el projecte International Human Exposome Network (IHEN) representa una iniciativa innovadora en l'àmbit de la investigació de l'exposoma, amb l'objectiu de fomentar la col·laboració i la coordinació a escala global. Aquesta iniciativa es pot comparar amb el projecte del genoma humà (1990-2003) pel que fa al seu abast i ambició, amb l'objectiu de cartografiar i entendre tota l'amplitud de les exposicions ambientals que es troben els individus al llarg de la seva vida, similar al paper del genoma en la descodificació de la informació genètica.

7.2. EXPOSOMA AL SUD GLOBAL

ARIADNA CURTO

Tot i que la major part de la investigació de l'exposoma s'ha centrat tradicionalment en el Nord global, cada vegada hi ha més expectativa en relació amb l'aplicació del concepte d'exposoma a les poblacions del Sud global en els propers anys. El terme *Sud global* va ser proposat a la Conferència de les Nacions Unides sobre Comerç i Desenvolupament (UNCTAD) per designar països amb nivells

socioeconòmics més baixos. Aquesta designació, no estrictament geogràfica (per exemple, Austràlia i Nova Zelanda es troben a l'hemisferi sud però es consideren d'ingressos alts), s'utilitza cada cop més per a referir-se als països d'ingressos baixos i mitjans.

A diferència del Nord global, molts dels països del Sud global s'enfronten a aspectes com la pobresa, l'accés limitat a l'educació i serveis (per exemple, a l'aigua corrent, l'eliminació de residus, l'electricitat) i sistemes de salut, entre d'altres. Aquests factors, reconeguts determinants de la salut, no s'han abordat completament en investigacions anteriors sobre l'exposoma, ja que s'han centrat principalment en països d'ingressos alts. Aquesta bretxa és especialment significativa quan es té en compte l'entorn social, un domini menys estudiat en comparació amb altres de l'exposoma (tant al Nord com al Sud global) i especialment rellevant per a les poblacions del Sud global, que sovint experimenten esdeveniments vitals adversos, com ara la mort de membres de la família.

Les poblacions del Sud global també s'enfronten a exposicions ambientals i socioeconòmiques que són absents o menys freqüents al Nord global (vegeu la figura 15). L'accés limitat a l'aigua neta, les instal·lacions de sanejament i les pràctiques d'higiene adequades, relacionades amb malalties transmeses per l'aigua, així com l'accés restringit a combustibles domèstics i tecnologia neta que contribueixen a la contaminació de l'aire domèstic, plantegen reptes per a la salut importants. Els infants que viuen en aquests contextos són especialment vulnerables, ja que solen tenir una càrrega preexistent més elevada d'infeccions cròniques i deficiències nutricionals, cosa que agreuja els reptes per a la seva salut i desenvolupament.

En alguns països del Sud global, els ràpids canvis ambientals, com la urbanització o la industrialització, dificulten el seguiment i la comprensió de les exposicions canviants. Un exemple és l'Índia, on un augment de l'ús del sòl urbanitzat al voltant dels habitatges durant el període 1995-2009 s'ha associat a factors de risc cardiometabòlics més elevats a causa de la reducció de l'activitat física i l'augment de l'exposició a la contaminació de l'aire (Milà *et al.*, 2020).

Els reptes metodològics que es troben al Nord global es veuen magnificats al Sud global per les condicions socioeconòmiques limitades, la infraestructura insuficient i els recursos limitats, factors que perjudiquen tant la disponibilitat com la qualitat de les dades. Les infraestructures sanitàries insuficients, per exemple, afecten la capacitat de realitzar estudis epidemiològics longitudinals a gran escala i de recollir dades clíniques de qualitat. També és evident la cobertura limitada del monitoratge ambiental. Per exemple, en el cas de la vigilància de la qualitat de l'aire, encara hi ha un 60 % de països, que representen el 18 % de la població mundial, sense control regular de partícules fines o PM_{2,5} (Martin *et al.*, 2019), la majoria dels quals situats a l'Àfrica.



FIGURA 15. Factors ambientals i socioeconòmics que afecten especialment les poblacions que viuen al Sud global.

FONT: Elaboració d'Ariadna Curto.

Malgrat aquests reptes, hi ha casos que demostren la viabilitat de la investigació de l'exposoma al Sud global gràcies a les accions col·laboratives i als avenços tecnològics. Un exemple notable és un estudi realitzat sobre cent infants sud-africans el 2022 (Koelmel *et al.*, 2022). Mitjançant l'ús de polseres, els investigadors van identificar 637 exposicions ambientals, moltes de les quals mai no s'havien mesurat en població infantil abans. En particular, l'estudi va identificar cinquanta exposicions químiques en l'aire preocupants, que inclouen pesticides,

plastificants, organofosfats i productes de combustió, entre d'altres. Les campanyes de seguiment primari també poden servir com a mitjà eficaç per a obtenir dades ambientals en aquests contextos. Un cas il·lustratiu és un estudi amb cinquanta adults residents al sud de l'Índia, on es va dur a terme un seguiment ambiental i personal integral (Milà *et al.*, 2018). Aquest estudi exemplifica les tècniques avançades d'integració de dades en entorns amb recursos limitats combinant les concentracions de contaminació de l'aire personal i ambiental amb qüestionaris, GPS i dades de càmeres portàtils, que van permetre no només identificar activitats associades a una major exposició, sinó també discernir les hores específiques del dia i els llocs on es van produir aquestes exposicions.

Per a avançar en els estudis de l'exposoma al Sud global i millorar la col·laboració global en la investigació de l'exposoma, actualment hi ha diverses iniciatives en curs. Cal destacar el projecte International Human Exposome Network, finançat per la Comissió Europea, que pretén unir les parts interessades de diversos sectors a escala mundial. Aquest enfocament col·laboratiu és crucial per a maximitzar l'impacte de la futura investigació de l'exposoma, especialment en molts països del Sud global on la investigació ha estat històricament limitada o infravalorada.

7.3. EXPOSOMA I SALUT PLANETÀRIA

ALBERT BACH
QUIM ZALDO-AUBANELL

El concepte d'exposoma ha evolucionat per incloure no només les exposicions químiques, sinó també els factors ambientals més amplis que afecten la salut humana (Price *et al.*, 2022). La visió holística de l'exposoma, sobretot quan s'analitza l'exposoma extern, avalua les connexions de la salut humana amb la complexa xarxa d'interaccions dins dels ecosistemes, inclosos també els impactes de l'estil de vida, els determinants socials i els entorns naturals. Quan es té en compte la interconnectivitat entre l'exposició d'un individu i els factors ecològics i ambientals més amplis, el marc de l'exposoma es pot alinear amb l'enfocament One Health, que proposa una perspectiva de salut unificada entre humans, animals i els seus entorns compartits. A més, el camp de l'exposoma també podria contribuir a avaluar la importància de salvaguardar la salut planetària com a mitjà per a prevenir malalties i promoure el benestar, destacant els reptes i les oportunitats relacionats amb les exposicions individuals, i així poder mitigar els canvis ambientals globals derivats de la degradació ambiental.

Tot i que aquests tres conceptes convergeixen, presenten algunes diferències:

— La investigació de l'exposoma se centra a identificar les exposicions ambientals individuals i els seus efectes sobre la salut.

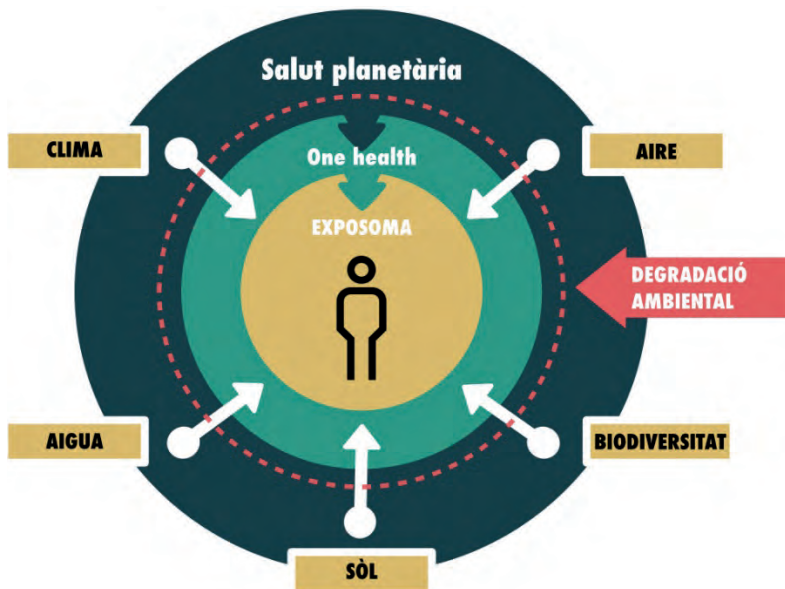


FIGURA 16. Esquema de les interconnexions entre la salut planetària, el concepte One Health i l'exposoma en el context de degradació ambiental.

FONT: Elaboració d'Albert Bach.

— One Health posa l'accent en la salut interconnectada dels humans, els animals i el medi ambient, especialment pel que fa a les malalties zoonòtiques i la salut dels ecosistemes (Erkyihun i Alemayehu, 2022; Wilcox i Steele, 2021).

— La salut planetària adopta una visió més àmplia perquè examina els impactes sobre la salut humana que deriven de les alteracions causades pels humans en els sistemes naturals de la Terra (Martens, 2024).

Cada enfocament, tot i que és diferent en l'aproximació i la metodologia, subratlla la necessitat crítica de desenvolupar estratègies de salut integrades que considerin les complexes interconnexions entre les activitats humanes, la salut i el medi ambient.

Així, el concepte de l'exposoma pot ajudar a posar en relleu el paper fonamental de la salut ambiental a l'hora de millorar o perjudicar el benestar humà. A grans trets, les influències ambientals sobre la salut humana provenen d'un dels cinc dominis clau de la Terra: l'aigua, el sòl, el clima, l'aire i la biodiversitat (vegeu la figura 16). No obstant això, la Terra funciona com un sistema interconnectat, que revela la complexa interacció entre el desenvolupament humà i el medi ambient (Ragnarsdottir, 2022). Aquesta perspectiva encoratja el canvi de passar d'examinar els impactes aïllats dins d'àrees específiques a explorar les seves con-

seqüències interconnectades a una escala més gran. En aquest sentit, la degradació ambiental, en gran part impulsada per l'activitat humana, limita o inverteix els beneficis i els serveis que ofereix el medi ambient, la qual cosa pot provocar efectes adversos i portar els ecosistemes i la supervivència humana al límit.

A l'avantguarda de la transformació ambiental, el canvi climàtic actua com a catalitzador d'una sèrie de perturbacions ambientals interconnectades. Impulsada per l'augment de les emissions de gasos d'efecte hivernacle, la temperatura de la superfície global va augmentar 1,1 °C per sobre dels nivells preindustrials del 2011 al 2020. Aquest escalfament ha alterat l'equilibri de les precipitacions i ha accelerat el retrocés de les glaceres a un ritme sense precedents, la qual cosa ha contribuït a un augment del nivell del mar de 3,4 mm anuals des de 1993 (Nerem *et al.*, 2018). Aquestes alteracions en els recursos hídrics qüestionen la seva disponibilitat i qualitat i impacten en el teixit de la biodiversitat. Les espècies es veuen obligades a migrar o s'enfronten a l'extinció, i alteren els ecosistemes que han proporcionat serveis ambientals essencials, des de la pol·linització fins a la regulació del clima durant mil·lennis.

Els efectes de la degradació s'estenen a la qualitat de l'aire. La contaminació de l'aire de les regions urbanes i industrials s'afegeix a l'escalfament del nostre planeta i afavoreix un cicle que compromet el desenvolupament de tots els organismes vius i la integritat dels ecosistemes. Aquesta contaminació produeix diverses seqüències ambientals, com ara la pluja àcida, el declivi forestal, la fluctuació de l'ozó a nivell del sòl i l'eutrofització. Més del 90 % de la població mundial està exposada a una qualitat de l'aire que supera les directrius de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) a causa de les importants concentracions de contaminants (Organització Mundial de la Salut, 2022). La càrrega és especialment severa als països d'ingressos baixos i mitjans, on es produeixen els nivells més alts d'exposició (Rentschler i Leonova, 2023), amb aproximadament set milions de morts prematures cada any.

En aquest context, la biodiversitat també s'enfronta a una sèrie d'amenaques sense precedents. L'era de l'antropocè, caracteritzada per canvis significatius en la química atmosfèrica i oceànica, la urbanització, la fragmentació de l'hàbitat, les alteracions de l'ús del sòl i la globalització, ha degradat significativament la biosfera. Aquesta degradació està contribuint a una crisi de pèrdua de biodiversitat, amb estimacions que indiquen que entre 150.000 i 260.000 espècies s'han extingit des de l'any 1500, dades que marquen l'inici de la sisena extinció massiva del planeta (Ceballos i Ehrlich, 2018; Cowie *et al.*, 2022). La pèrdua de biodiversitat no només compromet el funcionament de la biosfera, sinó que també degrada el seu paper en la regulació del clima i el manteniment de la qualitat de l'aigua, entre d'altres.

Al mateix temps, la pèrdua de biodiversitat, juntament amb les amenaces de la contaminació química, la contaminació per metalls pesants i l'erosió de l'agri-

cultura convencional i el desenvolupament d'infraestructures, perjudiquen de manera crítica les funcions i serveis vitals del sòl. Els sòls sans en climes temperats haurien de retenir almenys un 2 % de carboni orgànic del sòl, però les terres de cultiu europees estan alliberant carboni a una taxa del 0,5 % anual (Bruni *et al.*, 2022; Lal, 2020). A mesura que s'esgota el carboni orgànic del sòl, els sòls perden la seva capacitat d'actuar com a embornals de carboni efectius, i contribueixen a augmentar els nivells de diòxid de carboni atmosfèric (Nazir *et al.*, 2024). Aquest procés no només pot agreujar el risc de contaminació dels aqüífers a causa de la disminució de la capacitat de filtració del sòl, sinó que també pot influir en les emissions d'òxid nitrós (N₂O) (Guenet *et al.*, 2021).

Els impactes directes sobre la salut humana de les exposicions induïdes pel canvi climàtic inclouen la intensificació dels problemes respiratoris, cardiovasculars, renals i de salut mental a causa de l'augment de les temperatures i les onades de calor, juntament amb les lesions i malalties provocades per esdeveniments meteorològics extrems com les pluges torrencials i les inundacions. Els efectes indirectes inclouen un augment de les malalties infeccioses a través de canvis en la distribució de vectors i hostes, reaccions al·lèrgiques agreujades a causa de canvis en els perfils d'allèrgens i problemes de salut per toxines produïdes per organismes marins afectats per l'escalfament de les aigües. A més, es preveu que el canvi climàtic afecti indirectament la salut humana a través de factors socioeconòmics, com ara l'empitjorament de la contaminació de l'aire, la disminució de la disponibilitat d'aigua i aliments i les tensions del sistema sanitari derivades de les migracions a causa de les condicions climàtiques (Marrasé *et al.*, 2020).

Els impactes de les exposicions induïdes per la pèrdua de biodiversitat engloben tots els efectes derivats de la degradació ambiental en les múltiples vies que connecten la biodiversitat amb la salut humana. La funció crucial de la biodiversitat de subministrar recursos medicinals i garantir la seguretat alimentària està en risc, fet que augmenta la probabilitat de desnutrició i la pèrdua de potencials descobriments farmacèutics. A més, els sistemes de filtració natural que protegeixen la qualitat de l'aigua es veuen compromesos i, per tant, s'incrementa l'exposició a malalties transmeses per l'aigua. La pèrdua de biodiversitat urbana agreuja la contaminació atmosfèrica i acústica, eleva les temperatures urbanes i augmenta l'exposició a la calor extrema, per la qual cosa creix col·lectivament el risc de trastorns respiratoris, malalties cardiovasculars i malalties relacionades amb la calor. A més, els canvis en les poblacions i els hàbitats de la vida salvatge poden accelerar la propagació de malalties zoonòtiques, atès que alteren la dinàmica dels hostes i vectors de la malaltia i augmenten l'exposició humana a malalties infeccioses. L'alteració de les composicions d'espècies vegetals i animals també pot provocar una major exposició als al·lèrgens de l'aire (Marselle *et al.*, 2021).

Tal com es mostra en aquest informe, el camp d'investigació de l'exposoma ha desenvolupat diverses eines i metodologies dissenyades per a quantificar i analitzar la complexa varietat d'exposicions ambientals a les quals s'enfronten les persones. La possible integració dels avenços tecnològics del camp de l'exposoma en l'àmbit de la salut planetària pot ajudar a conèixer millor les exposicions induïdes específicament pel canvi climàtic o per la degradació ambiental i les seves possibles implicacions per a la salut (Abdelzaher *et al.*, 2022; Cui *et al.*, 2016).

Aquesta integració de les eines de l'exposoma en el camp de la salut planetària també estableix les bases per a desenvolupar intervencions estratègiques destinades a mitigar els reptes ambientals als quals ens enfrontem com a societat. Així, els coneixements i les eines de l'exposoma són claus per a desenvolupar polítiques basades en la ciència per tal de preservar la salut pública i restaurar la salut planetària en aquest moment històric crític.

8. Resum del cicle de ponències de conferències

Avaluació de l'exposoma urbà: lliçons apreses del projecte EXPANSE

APOLLINE SAUCY

El concepte d'exposoma va sorgir a principis dels anys 2000 com una manera de reconèixer la importància de la suma de tots els factors no genètics que poden afectar la salut al llarg de la vida. Amb el desenvolupament d'ordinadors potents i imatges per satèl·lit, les eines per a descriure l'exposoma extern (per exemple, la contaminació de l'aire, l'exposició a l'espai verd, etc.) i la disponibilitat de cohorts a gran escala basades en la població han anat augmentant. Amb una part cada cop més gran de la població mundial que viu a les ciutats, el projecte EXPANSE (*Exposome powered tools for healthy living in urban settings*) pretén abordar una de les qüestions més rellevants per als planificadors urbanístics, els responsables polítics i els ciutadans europeus: «Com s'ha de millorar la salut i el benestar en un entorn urbà modern?».

La primera tasca principal d'EXPANSE va ser caracteritzar l'entorn de vida dels països europeus mitjançant indicadors harmonitzats amb una alta resolució espaciotemporal. Per exemple, es van desenvolupar models per a estimar diàriament concentracions de NO₂, O₃, PM₁₀ i PM_{2,5}, amb una resolució de 25 × 25 m per a la regió europea. Aspectes a menor escala de l'entorn de vida també poden afectar l'estil de vida i la salut, com ara l'entorn alimentari (per exemple, la distància a les botigues, restaurants de menjar ràpid, etc.) i altres qualitats específiques del barri (per exemple, accessibilitat a peu, disponibilitat de parcs i espais verds).

La combinació d'aquestes diferents dimensions de l'exposoma extern ens ajuda a entendre la distribució dels estressors ambientals en l'espai i en els diferents grups de la població. Per exemple, en avaluar les trajectòries de reubicació d'adults i famílies que es traslladen a nous habitatges, vam trobar que les característiques

socioeconòmiques, però també la composició de la llar i la família són determinants importants de l'elecció de nous barris i que els grups privilegiats tenen més probabilitats de traslladar-se a entorns «més saludables» i experimentar resultats positius en salut. En general, malgrat l'evidència creixent del paper central dels determinants socials i les etapes de la vida com a contribuents importants a la salut, els esforços i les eines per a integrar l'entorn social com a part central de l'exposoma extern són encara escassos i insuficients. Una integració sistemàtica d'aquests factors en estudis de cohorts a gran escala i investigacions de l'exposoma podria «alleujar les desigualtats socials en salut i mitigar-ne l'aparició de noves».

El context químic de l'exposoma

JOAN GRIMALT

El concepte d'exposoma està dedicat a inventariar la diversitat i la gamma d'exposicions a productes químics sintètics, components dietètics, estressors psicosocials i factors físics, així com les seves respostes biològiques, que poden afectar la salut humana. En aquesta conferència es van presentar les principals característiques fisicoquímiques que determinen la toxicitat potencial dels contaminants ambientals. També es va debatre sobre el concepte de Paracelsus «la dosi fa el verí» aplicat en el context ambiental, així com sobre els efectes de les exposicions cròniques a baixes concentracions de contaminants però durant períodes molt llargs o tota la vida. Es va parlar de les diferents malalties no infeccioses que tenen una incidència creixent i de la seva possible relació amb els contaminants ambientals. Es va concloure amb la proposta de crear un panel internacional sobre contaminants i residus químics proposada per una vintena d'investigadors i amb el suport d'uns dos mil més, que actualment està en debat a les Nacions Unides.

Una visió general de deu anys d'investigació de l'exposoma en els primers anys de vida

LÉA MAITRE

La contaminació química representa una càrrega enorme per a la salut humana a tot el món, amb un canvi de la contaminació tradicional (per exemple, l'estufa de llenya) a la contaminació moderna (per exemple, la contaminació per plom i aire). Per a controlar aquesta contaminació, les tecnologies actuals tenen un rendiment inferior. La majoria dels components orgànics de les mostres biològiques i ambientals no s'identifiquen i s'ometen els possibles estressors químics. L'exposoma pretén canviar el paradigma i reenfocar el medi ambient en l'etiologia de la malaltia, superant el genocentrisme del Projecte Genoma Humà.

La investigació de l'exposoma en les etapes vitals primerenques a ISGlobal es va dur a terme en cohorts de naixement existents. Durant la presentació es va mostrar l'aplicació de la investigació interdisciplinària (òmica, epidemiologia ambiental, toxicologia) per a entendre les influències ambientals de la vida primerenca en la salut i els mecanismes biològics. També, com aquesta comprensió pot millorar els resultats de salut mental dels infants i les seves famílies mitjançant un seguiment de prop de les influències ambientals en el curs de la seva malaltia. També es va descriure la influència de l'exposició perinatal i infantil al tabac i al mercuri en la microbiota intestinal dels infants.

L'impacte dels entorns naturals en la salut materna i infantil

PAYAM DADVAND

El contacte amb entorns naturals, incloent-hi els espais verds, s'ha associat a una àmplia gamma de beneficis per a la salut humana. En aquest context, l'exposició als espais verds s'ha relacionat amb un risc reduït de complicacions durant l'embaràs (com la diabetis gestacional i la preeclàmpsia) i resultats adversos de l'embaràs (com el baix pes en néixer). Els espais verds també tenen un paper crític en el creixement i el desenvolupament dels infants. S'han associat amb una millora del neurodesenvolupament (com la cognició, el comportament i les habilitats motores) i amb un risc menor de condicions de neurodesenvolupament (com el TDAH i els trastorns de l'espectre autista) i problemes de salut mental (com la depressió i l'ansietat) en infants i adolescents. Aquesta exposició també s'ha relacionat amb una millor salut física, inclosa la salut cardiometabòlica en aquests grups d'edat. L'associació amb els resultats respiratoris i al·lèrgics continua sent heterogènia. En conjunt, l'evidència disponible dona suport al paper beneficiós dels espais verds en la salut materna i infantil.

9. Conclusions

El concepte de l'exposoma representa un marc comprensiu per a entendre la miríada d'exposicions ambientals que les persones troben al llarg de la seva vida i com aquestes exposicions afecten la salut. Va ser encunyat pel doctor Christopher Wild l'any 2005, i l'exposoma inclou tots els factors no genètics que influeixen en la salut, des d'agents físics i químics fins a entorns socials i de comportament.

L'exposoma es divideix en tres àmbits amplis:

1. *Exposicions externes generals*: inclouen factors socials i ambientals més amplis com l'estatus socioeconòmic, l'educació, el clima i els entorns urbans o rurals.
2. *Exposicions externes específiques*: aquesta categoria cobreix factors més directes i quantificables com la dieta, la contaminació, els additius alimentaris, els pesticides, la radiació, les infeccions i els hàbits de vida com fumar o l'activitat física.
3. *Exposicions internes*: implica respostes biològiques internes a les exposicions externes, incloent-hi la inflamació, l'estrès oxidatiu, la composició de la microbiota intestinal i els processos metabòlics.

Implicacions de l'exposoma:

1. *Perspectiva holística de la salut*: l'exposoma subratlla la importància de considerar tot l'espectre d'influències ambientals en la salut, desplaçant el focus del determinisme genètic cap a una visió més equilibrada on l'entorn té un paper crític.
2. *Estratègies de salut preventiva*: identificant exposicions perjudicials i entenent els seus efectes, les iniciatives de salut pública poden ser adaptades per a reduir aquests riscos, la qual cosa comporta millors resultats de salut tant individualment com en la població.
3. *Medicina personalitzada*: integrar dades de l'exposoma amb informació

genètica permet una atenció sanitària més precisa i personalitzada, ja que els tractaments i les mesures preventives es poden personalitzar segons la història d'exposicions única d'una persona.

4. *Investigació i polítiques*: el marc de l'exposoma fomenta la investigació interdisciplinària i informa les decisions polítiques, cosa que promou intervencions que aborden factors ambientals i d'estil de vida que contribueixen a les malalties.

En resum, l'exposoma representa un canvi de paradigma en les ciències de la salut i de la vida en general, atès que destaca l'impacte intricat i acumulatiu de les exposicions ambientals en la salut humana (i dels altres organismes). Requereix una recopilació de dades exhaustiva, metodologies de recerca innovadores i enfocaments integrats per a millorar els resultats de salut a través de modificacions informades de l'entorn i l'estil de vida.

En aquestes jornades de l'exposoma organitzades per l'IEC i en l'estudi corresponent aquí presentat ens hem focalitzat especialment en aquests aspectes de l'exposoma que mencionem a continuació, junt amb les *conclusions* a les quals hem arribat en cada cas:

1. *Exposicions prenatales i salut infantil*: diverses exposicions prenatales, com la contaminació de l'aire, el fum del tabac i la dieta materna, estan associades amb resultats adversos per a la salut dels infants, com ara la disminució del pes al néixer i problemes respiratoris. Així mateix, l'exposició a certs contaminants ambientals pot afectar negativament el desenvolupament neurològic i cognitiu, i augmentar el risc d'asma infantil i al·lèrgies respiratòries.
2. *Impacte de les exposicions ambientals en el creixement i el desenvolupament*: les exposicions ambientals durant l'embaràs poden alterar les trajectòries de creixement dels infants, especialment quan es tracta de substàncies que afecten el sistema endocrí.
3. *Importància de les primeres etapes del curs vital*: les primeres etapes de la vida, des de la concepció fins als primers anys, són especialment vulnerables a les influències ambientals. La prevenció durant aquest període no només pot millorar la salut infantil, sinó també la salut al llarg de la vida.
4. *Disruptors endocrins i salut reproductiva*: els compostos que actuen com a disruptors endocrins poden alterar el sistema hormonal, especialment durant les finestres de susceptibilitat com l'embaràs, la lactància i la infància. Aquests disruptors poden tenir efectes nocius en qualsevol etapa de la vida.
5. *Exposoma modificable*: identificar i comprendre les exposicions ambientals que es poden modificar proporcionen una guia per a les intervencions dirigides. Això inclou accions individuals i col·lectives per a reduir l'expo-

sició a factors com la contaminació de l'aire i els disruptors endocrins mitjançant estratègies com el transport sostenible i la planificació urbana.

6. *Intervencions per a reduir l'exposició a disruptors endocrins*: estudis d'intervenció han demostrat que canviar l'ús de productes de cura personal i modificacions dietètiques poden reduir eficaçment l'exposició a substàncies químiques com els ftalats i el bisfenol A (BPA).
7. *Potencial de les eines d'aprenentatge automàtic i models causals*: l'ús de mètodes d'aprenentatge automàtic i models causals pot augmentar la capacitat de predicció dels resultats de salut i capturar interaccions complexes de dades ambientals. Això ajuda a prioritzar factors ambientals amb un major impacte en la salut i a promoure intervencions més eficients.

Aquestes conclusions subratllen la importància de considerar les exposicions ambientals ja des de les primeres etapes de la vida per a la prevenció de malalties cròniques i la millora de la salut pública.

JOSEP PEÑUELAS REIXACH
JOSEP TABERNEO CATURLA

Bibliografia

- ABDELZAHER, H.; TAWFIK, S. M.; NOUR, A.; ABDELKADER, S.; ELBALKINY, S. T.; ABDELKADER, M.; ABBAS, W. A.; ABDELNASER, A. (2022). «Climate change, human health, and the exposome: Utilizing OMIC technologies to navigate an era of uncertainty». *Frontiers in Public Health* [en línia], 10. <<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.973000>>.
- ATHLETE PROJECT. *Athlete: Advancing tools for human early lifecourse exposome research* [en línia]. <<https://athleteproject.eu/>>.
- BALCELLS, C.; XU, Y.; GIL-SOLSONA, R.; MAITRE, L.; GAGO-FERRERO, P.; KEUN, H. C. (2024). «Blurred lines: Crossing the boundaries between the chemical exposome and the metabolome». *Current Opinion in Chemical Biology* [en línia], 78, 102407. <<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102407>>.
- BARBOZA, E. P.; CIRACH, M.; KHOMENKO, S.; IUNGMAN, T.; MUELLER, N.; BARRERA-GÓMEZ, J.; ROJAS-RUEDA, D.; KONDO, M.; NIEUWENHUIJSEN, M. (2021). «Green space and mortality in European cities: A health impact assessment study». *The Lancet* [en línia]: *Planetary Health*, 5 (10), e718-e730. <[https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00229-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00229-1)>.
- BARKER, D. J.; OSMOND, C.; GOLDING, J.; KUH, D.; WADSWORTH, M. E. (1989). «Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease». *BMJ: British Medical Journal*, 298 (6673), p. 564-567.
- BARTON, H.; GRANT, M. (2006). «A health map for the local human habitat». *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* [en línia], 126 (6), p. 252-253. <<https://doi.org/10.1177/1466424006070466>>.
- BIND, M.-A. (2019). «Causal Modeling in Environmental Health». *Annual Review of Public Health* [en línia], 40, p. 23-43. <<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040218-044048>>.
- BISHOP, K.; CORKERY, L. (2017). *Designing cities with children and young people: Beyond playgrounds and skate parks*. Taylor & Francis.
- BLANE, D.; KELLY-IRVING, M.; ERRICO, A. de; BARTLEY, M.; MONTGOMERY, S. (2013). «Social-biological transitions: How does the social become biological?». *Longitudinal and Life Course Studies* [en línia], 4 (2). <<https://doi.org/10.14301/lcs.v4i2.236>>.
- BRUNI, E.; GUENET, B.; CLIVOT, H.; KÄTTERER, T.; MARTIN, M.; VIRTO, I.; CHENU, C. (2022). «Defining Quantitative Targets for Topsoil Organic Carbon Stock Increase in European

- Croplands: Case Studies With Exogenous Organic Matter Inputs». *Frontiers in Environmental Science* [en línia], 10. <<https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.824724>>.
- CASAS, M.; BASAGAÑA, X.; SAKHI, A. K.; HAUG, L. S.; PHILIPPAT, C.; GRANUM, B.; MANZANO-SALGADO, C. B.; BROCHOT, C.; ZEMAN, F.; BONT, J. de; ANDRUSAITYTE, S.; CHATZI, L.; DONAIRE-GONZALEZ, D.; GIORGIS-ALLEMAND, L.; GONZALEZ, J. R.; GRACIA-LAVEDAN, E.; GRAZULEVICIENE, R.; KAMPOURI, M.; LYON-CAEN, S.; PAÑELLA, P.; PETRAVICIENE, I.; ROBINSON, O.; URQUIZA, J.; VAFAIADI, M.; VERNET, C.; WAIBLINGER, D.; WRIGHT, J.; THOMSEN, C.; SLAMA, R.; VRIJHEID, M. (2018). «Variability of urinary concentrations of non-persistent chemicals in pregnant women and school-aged children». *Environment International* [en línia], 121, p. 561-573. <<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.046>>.
- CEBALLOS, G.; EHRLICH, P. R. (2018). «The misunderstood sixth mass extinction». *Science* [en línia], 360 (6393), p. 1080-1081. <<https://doi.org/10.1126/science.aau0191>>.
- CHUNG, M. K.; KANNAN, K.; LOUIS, G. M.; PATEL, C. J. (2018). «Toward capturing the exposome: Exposure biomarker variability and coexposure patterns in the shared environment». *Environmental Science & Technology* [en línia], 52 (15), p. 8801-8810. <<https://doi.org/10.1021/acs.est.8b01467>>.
- CLAUS, S. P.; GUILLOU, H.; ELLERO-SIMATOS, S. (2016). «The gut microbiota: A major player in the toxicity of environmental pollutants?». *Npj Biofilms and Microbiomes* [en línia], 2 (1), p. 1-11. <<https://doi.org/10.1038/npjbiofilms.2016.3>>.
- COWIE, R. H.; BOUCHET, P.; FONTAINE, B. (2022). «The Sixth Mass Extinction: Fact, fiction or speculation?». *Biological Reviews* [en línia], 97 (2), p. 640-663. <<https://doi.org/10.1111/brv.12816>>.
- CUI, Y.; BALSHAW, D. M.; KWOK, R. K.; THOMPSON, C. L.; COLLMAN, G. W.; BIRNBAUM, L. S. (2016). «The Exposome: Embracing the Complexity for Discovery in Environmental Health». *Environmental Health Perspectives* [en línia], 124 (8), A137-A140. <<https://doi.org/10.1289/EHP412>>.
- DONAIRE-GONZALEZ, D.; CURTO, A.; VALENTÍN, A.; ANDRUSAITYTE, S.; BASAGAÑA, X.; CASAS, M.; CHATZI, L.; BONT, J. de; CASTRO, M. de; DEDELE, A.; GRANUM, B.; GRAZULEVICIENE, R.; KAMPOURI, M.; LYON-CAEN, S.; MANZANO-SALGADO, C. B.; AASVANG, G. M.; MCEACHAN, R.; MEINHARD-KJELLSTAD, C. H.; MICHALAKI, E.; PAÑELLA, P.; PETRAVICIENE, I.; SCHWARZE, P. E.; SLAMA, R.; ROBINSON, O.; TAMAYO-URIA, I.; VAFAIADI, M.; WAIBLINGER, D.; WRIGHT, J.; VRIJHEID, M.; NIEUWENHUIJSEN, M. J. (2019). «Personal assessment of the external exposome during pregnancy and childhood in Europe». *Environmental Research* [en línia], 174, p. 95-104. <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.04.015>>.
- DÜHRKOP, K.; SHEN, H.; MEUSEL, M.; ROUSU, J.; BÖCKER, S. (2015). «Searching molecular structure databases with tandem mass spectra using CSI:FingerID». *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)* [en línia], 112 (41), p. 12580-12585. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1509788112>>.
- ELDREDGE, L. K. B.; MARKHAM, C. M.; RUITER, R. A.; FERNÁNDEZ, M. E.; KOK, G.; PARCEL, G. S. (2016). *Planning health promotion programs: An intervention mapping approach*. John Wiley & Sons.
- ERKYIHUN, G. A.; ALEMAYEHU, M. B. (2022). «One Health Approach for the Control of Zoonotic Diseases». *Zoonoses* [en línia], 2, p. 963. <<https://doi.org/10.15212/ZOONOSES-2022-0037>>.
- EVERSON, T. M.; MARSIT, C. J. (2018). «Integrating -Omics Approaches into Human Population-Based Studies of Prenatal and Early-Life Exposures». *Current Environmental Health Reports* [en línia], 5 (3), p. 328-337. <<https://doi.org/10.1007/s40572-018-0204-1>>.

- FERNANDES, A.; UBALDE-LÓPEZ, M.; YANG, T. C.; MCEACHAN, R. R.; RASHID, R.; MAITRE, L.; NIEUWENHUIJSEN, M. J.; VRIJHEID, M. (2023). «School-Based interventions to support healthy indoor and outdoor environments for children: A systematic review». *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20 (3), p. 1746.
- FERRER-FONS, M.; LÓPEZ, M. J.; BRUGUERAS, S.; CONTINENTE, X.; CORTÉS, E.; ARTAZCOZ, L. (2023). *Avaluació del programa Protegim les Escoles* [en línia]. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona. <<https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2023/03/Avaluacio-programa-Protegim-Escoles.pdf>>.
- FULLER, R.; LANDRIGAN, P. J.; BALAKRISHNAN, K.; BATHAN, G.; BOSE-O'REILLY, S.; BRAUER, M.; CARAVANOS, J.; CHILES, T.; COHEN, A.; CORRA, L.; CROPPER, M.; FERRARO, G.; HANNA, J.; HANRAHAN, D.; HU, H.; HUNTER, D.; JANATA, G.; KUPKA, R.; LANPHEAR, B.; LICHTVELD, M.; MARTIN, K.; MUSTAPHA, A.; SÁNCHEZ-TRIANA, E.; SANDILYA, K.; SCHAEFLI, L.; SHAW, J.; SEDDON, J.; SUK, W.; TÉILEZ-ROJO, M. M.; YAN, C. (2022). «Pollution and health: A progress update». *The Lancet* [en línia]: *Planetary Health*, 6 (6), e535-e547. <[https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00090-0](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00090-0)>.
- GALLO, V.; MACKENBACH, J. P.; EZZATI, M.; MENVIELLE, G.; KUNST, A. E.; ROHRMANN, S.; KAAKS, R.; TEUCHER, B.; BOEING, H.; BERGMANN, M. M.; TJØNNELAND, A.; DALTON, S. O.; OVERVAD, K.; REDONDO, M.-L.; AGUDO, A.; DAPONTE, A.; ARRIOLA, L.; NAVARRO, C.; GURREA, A. B.; KHAW, K. T.; WAREHAM, N.; KEY, T.; NASKA, A.; TRICHOPOULOU, A.; TRICHOPOULOUS, D.; MASALA, G.; PANICO, S.; CONTIERO, P.; TUMINO, R.; BUENO-DE-MESQUITA, H. B.; SIERSEMA, P. D.; PEETERS, P. P.; ZACKRISSON, S.; ALMQUIST, M.; ERIKSSON, S.; HALLMANS, G.; SKEIE, G.; BRAATEN, T.; LUND, E.; ILLNER, A. K.; MOUW, T.; RIBOLI, E.; VINEIS, P. (2012). «Social Inequalities and Mortality in Europe - Results from a Large Multi-National Cohort». *PLoS ONE* [en línia], 7 (7), e39013. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039013>>.
- GBD 2017 RISK FACTOR COLLABORATORS (2018). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* [en línia], 392 (10159), p. 1923-1994. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)>.
- GIL-SOLSONA, R.; NIKA, M.-C.; BUSTAMANTE, M.; VILLANUEVA, C. M.; FORASTER, M.; COSIN-TOMÁS, M.; ALYGIZAKIS, N.; GÓMEZ-ROIG, M. D.; LLURBA-OLIVE, E.; SUNYER, J.; THOMASDIS, N. S.; DADVAND, P.; GAGO-FERRERO, P. (2021). «The Potential of Sewage Sludge to Predict and Evaluate the Human Chemical Exposome». *Environmental Science & Technology Letters* [en línia], 8 (12), p. 1077-1084. <<https://doi.org/10.1021/acs.estlett.1c00848>>.
- GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ, R.; JÁUREGUI, O.; QUEIPO-ORTUÑO, M. I.; ANDRÉS-LACUEVA, C. (2020). «Characterization of the Human Exposome by a Comprehensive and Quantitative Large-Scale Multianalyte Metabolomics Platform». *Analytical Chemistry* [en línia], 92 (20), p. 13767-13775. <<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02008>>.
- GRANDJEAN, P.; ANDERSEN, E. W.; BUDTZ-JØRGENSEN, E.; NIELSEN, F.; MØLBAK, K.; WEIHE, P.; HEILMANN, C. (2012). «Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds». *JAMA* [en línia], 307 (4), p. 391-397. <<https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034>>.
- GUENET, B.; GABRIELLE, B.; CHENU, C.; ARROUAYS, D.; BALESSENT, J.; BERNOUX, M.; BRUNI, E.; CALIMAN, J.-P.; CARDINAEL, R.; CHEN, S.; CIAIS, P.; DESBOIS, D.; FOUCHE, J.; FRANK, S.; HENAULT, C.; LUGATO, E.; NAIPAL, V.; NESME, T.; OBERSTEINER, M.; PELLERIN, S.; POWL-

- SON, D. S.; RASSE, D. P.; REES, F.; SOUSSANA, J. F.; SU, Y.; TIAN, H.; VALIN, H.; ZHOU, F. (2021). «Can N₂O emissions offset the benefits from soil organic carbon storage?». *Global Change Biology* [en línia], 27 (2), p. 237-256. <<https://doi.org/10.1111/gcb.15342>>.
- GUXENS, M.; BALLESTER, F.; ESPADA, M.; FERNÁNDEZ, M. F.; GRIMALT, J. O.; IBARLUZEA, J.; OLEA, N.; REBAGLIATO, M.; TARDÓN, A.; TORRENT, M.; VIOQUE, J.; VRIJHEID, M.; SUNYER, J. (2012). «Cohort Profile: The INMA —Infancia y Medio Ambiente— (Environment and Childhood) Project». *International Journal of Epidemiology* [en línia], 41 (4), p. 930-940. <<https://doi.org/10.1093/ije/dyr054>>.
- HAHAD, O.; KUNTIC, M.; AL-KINDI, S.; KUNTIC, I.; GILAN, D.; PETROWSKI, K.; DAIBER, A.; MÜNDEL, T. (2024). «Noise and mental health: Evidence, mechanisms, and consequences». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* [en línia], p. 1-8. <<https://doi.org/10.1038/s41370-024-00642-5>>.
- HAJAT, C.; STEIN, E. (2018). «The global burden of multiple chronic conditions: A narrative review». *Preventive Medicine Reports* [en línia], 12, p. 284-293. <<https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2018.10.008>>.
- HILL, A. B. (1965). «The Environment and Disease: Association or Causation?». *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58 (5), p. 295-300.
- JADDOE, V. W. V.; FELIX, J. F.; ANDERSEN, A. N.; CHARLES, M. A.; CHATZI, L.; CORPELEIJN, E.; DONNER, N.; ELHAKHEEM, A.; ERIKSSON, J. G.; FOONG, R.; GROTE, V.; HAAKMA, S.; HANSON, M.; HARRIS, J. R.; HEUDE, B.; HUANG, R. C.; INSKIP, H.; JÄRVELIN, M. R.; KOLETZCO, B.; LAWLOR, D. A.; LINDEBOOM, M.; MCEACHAN, R. R. C.; MIKKOLA, T. M.; NADER, J. L. T.; PINOT DE MOIRA, A.; PIZZI, C.; RICHIARDI, L.; SEBERT, S.; SCHWALBER, A.; SUNYER, J.; SWERTZ, M. A.; VAFFIADI, M.; VRIJHEID, M.; WRIGHT, J.; DUIJTS, L. (2020). «The LifeCycle Project-EU Child Cohort Network: A federated analysis infrastructure and harmonized data of more than 250,000 children and parents». *European Journal of Epidemiology* [en línia], 35 (7), p. 709-724. <<https://doi.org/10.1007/s10654-020-00662-z>>.
- JIANG, C.; WANG, X.; LI, X.; INLORA, J.; WANG, T.; LIU, Q.; SNYDER, M. (2018). «Dynamic Human Environmental Exposome Revealed by Longitudinal Personal Monitoring». *Cell* [en línia], 175 (1), p. 277-291.e31. <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.060>>.
- KALACHE, A.; KICKBUSCH, I. (1997). «A global strategy for healthy ageing». *World Health*, 50 (4), p. 4-5.
- KAPONO, C. A.; MORTON, J. T.; BOUSLIMANI, A.; MELNIK, A. V.; ORLINSKY, K.; KNAAN, T. L.; GARG, N.; VÁZQUEZ-BAEZA, Y.; PROTSYUK, I.; JANSSEN, S.; ZHU, Q.; ALEXANDROV, T.; SMARR, L.; KNIGHT, R.; DORRESTEIN, P. C. (2018). «Creating a 3D microbial and chemical snapshot of a human habitat». *Scientific Reports* [en línia], 8 (1), 3669. <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21541-4>>.
- KOELMEL, J. P.; LIN, E. Z.; DELAY, K.; WILLIAMS, A. J.; ZHOU, Y.; BORNMAN, R.; OBIDA, M.; CHEVRIER, J.; GODRI POLLITT, K. J. (2022). «Assessing the External Exposome Using Wearable Passive Samplers and High-Resolution Mass Spectrometry among South African Children Participating in the VHEMBE Study». *Environmental Science & Technology* [en línia], 56 (4), p. 2191-2203. <<https://doi.org/10.1021/acs.est.1c06481>>.
- KOGEVINAS, M.; CASTAÑO-VINYALS, G.; KARACHALIOU, M.; ESPINOSA, A.; CID, R. de; GARCIA-AYMERICH, J.; CARRERAS, A.; CORTÉS, B.; PLEGUEZUELOS, V.; JIMÉNEZ, A.; VIDAL, M.; O'CALLAGHAN-GORDO, C.; CIRACH, M.; SANTANO, R.; BARRIOS, D.; PUYOL, L.; RUBIO, R.; IZQUIERDO, L.; NIEUWENHUIJSEN, M.; AGUILAR, R.; MONCUNILL, G.; DOBAÑO, C.; TONNE,

- C. (2021). «Ambient Air Pollution in Relation to SARS-CoV-2 Infection, Antibody Response, and COVID-19 Disease: A Cohort Study in Catalonia, Spain (COVICAT Study)». *Environmental Health Perspectives* [en línia], 129 (11), 117003. <<https://doi.org/10.1289/EHP9726>>.
- LAL, R. (2020). «Soil organic matter content and crop yield». *Journal of Soil and Water Conservation* [en línia], 75 (2), p. 27A-32A. <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2489/jswc.75.2.27A>>.
- LARKIN, A.; HYSTAD, P. (2017). «Towards Personal Exposures: How Technology Is Changing Air Pollution and Health Research». *Current Environmental Health Reports* [en línia], 4 (4), p. 463-471. <<https://doi.org/10.1007/s40572-017-0163-y>>.
- LIU, J.; CARNERO-MONTORO, E.; DONGEN, J. van; LENT, S.; NEDELJKOVIC, I.; LIGTHART, S.; TSAI, P.-C.; MARTIN, T. C.; MANDAVIYA, P. R.; JANSSEN, R.; PETERS, M. J.; DUIJTS, L.; JADDOE, V. W. V.; TIEMEIER, H.; FELIX, J. F.; WILLEMSSEN, G.; GEUS, E. J. C. de; CHU, A. Y.; LEVY, D.; HWANG, S. J.; BRESSLER, J.; GONDALIA, R.; SALFATI, E. L.; HERDER, C.; HIDALGO, B. A.; TANAKA, T.; MOORE, A. Z.; LEMAITRE, R. N.; JHUN, M. A.; SMITH, J. A.; SOTOODEHNIA, N.; BANDINELLI, S.; FERRUCCI, L.; ARNETT, D. K.; GRALLERT, H.; ASSIMES, T. L.; HOU, L.; BACCARELLI, A.; WHITSEL, E. A.; DIJK, K. W. van; AMIN, N.; UTTERLINDEN, A. G.; SIJBRANDS, E. J. G.; FRANCO, O. H.; DEGHAN, A.; SPECTOR, T. D.; DUPUIS, J.; HIVERT, M. F.; ROTTER, J.; MEIGHS, J. B.; PANKOW, J. S.; MEURS, J. B. J. van; ISAACS, A.; BOOMSMA, D. I.; BELL, J. T.; DEMIRKAN, A.; DUIJN, C. M. van (2019). «An integrative cross-omics analysis of DNA methylation sites of glucose and insulin homeostasis». *Nature Communications* [en línia], 10 (1), 2581. <<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10487-4>>.
- MAITRE, L.; BUSTAMANTE, M.; HERNÁNDEZ-FERRER, C.; THIEL, D.; LAU, C.-H. E.; SISKOS, A. P.; VIVES-USANO, M.; RUIZ-ARENAS, C.; PELEGRÍ-SISÓ, D.; ROBINSON, O.; MASON, D.; WRIGHT, J.; CADIOU, S.; SLAMA, R.; HEUDE, B.; CASAS, M.; SUNYER, J.; PAPADOPOULOU, E. Z.; GUTZKOW, K. B.; ANDRUSAITYTE, S.; GRAZULEVICIENE, R.; VAFAIADI, M.; CHATZI, L.; SAKHI, A. K.; THOMSEN, C.; TAMAYO, I.; NIEUWENHUIJSEN, M.; URQUIZA, J.; BORRÀS, E.; SABIDÓ, E.; QUINTELA, I.; CARRACEDO, Á.; ESTIVILL, X.; COEN, M.; GONZÁLEZ, J. R.; KEUN, H. C.; VRIJHEID, M. (2022). «Multi-omics signatures of the human early life exposome». *Nature Communications* [en línia], 13 (1), 7024. <<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34422-2>>.
- MAITRE, L.; JEDYNAK, P.; GALLEGO, M.; CIARAN, L.; AUDOUZE, K.; CASAS, M.; VRIJHEID, M. (2023). «Integrating -omics approaches into population-based studies of endocrine disrupting chemicals: A scoping review». *Environmental Research* [en línia], 228, 115788. <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115788>>.
- MAITRE, L.; ROBINSON, O.; MARTINEZ, D.; TOLEDANO, M. B.; IBARLUZEA, J.; MARINA, L. S.; SUNYER, J.; VILLANUEVA, C. M.; KEUN, H. C.; VRIJHEID, M.; COEN, M. (2018). «Urine Metabolic Signatures of Multiple Environmental Pollutants in Pregnant Women: An Exposome Approach». *Environmental Science & Technology* [en línia], 52 (22), p. 13469-13480. <<https://doi.org/10.1021/acs.est.8b02215>>.
- MARMOT, M. (2010). *Fair Society Healthy Lives (The Marmot Review)* [en línia]. Institute of Health Equity. <<https://www.instituteofhealthequity.org/resources-reports/fair-society-healthy-lives-the-marmot-review>>.
- MARRASÉ, C.; CAMÍ, J.; PETERS, F. (2020). *Report on climate change and health in Catalonia. Informe de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans* [en línia]. <<https://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000301/00000025.pdf>>.

- MARSELLE, M. R.; HARTIG, T.; COX, D. T. C.; BELL, S. de; KNAPP, S.; LINDLEY, S.; TRIGUERO-MAS, M.; BÖHNING-GAESE, K.; BRAUBACH, M.; COOK, P. A.; VRIES, S. de; HEINTZ-BUSCHART, A.; HOFMANN, M.; IRVINE, K. N.; KABISCH, N.; KOLEK, F.; KRAEMER, R.; MARKEVYCH, I.; MARTENS, D.; MÜLLER, R.; NIEUWENHUIJSEN, M.; POTTS, J. M.; STADLER, J.; WALTON, S.; WARBER, S. L.; BONN, A. (2021). «Pathways linking biodiversity to human health: A conceptual framework». *Environment International* [en línia], 150, 106420. <<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106420>>.
- MARTENS, P. (2024). «Planetary health: The need for a paradigm shift». *BioScience* [en línia], 74 (3), p. 128-129. <<https://doi.org/10.1093/biosci/biad107>>.
- MARTIN, R. V.; BRAUER, M.; DONKELAAR, A. van; SHADDICK, G.; NARAIN, U.; DEY, S. (2019). «No one knows which city has the highest concentration of fine particulate matter». *Atmospheric Environment: X* [en línia], 3, 100040. <<https://doi.org/10.1016/j.aeaoa.2019.100040>>.
- MCCALL, L.-I.; ANDERSON, V. M.; FOGLE, R. S.; HAFNER, J. J.; HOSSAIN, E.; LIU, R.; LY, A. H.; MA, H.; NADEEM, M.; YAO, S. (2019). «Analysis of university workplace building surfaces reveals usage-specific chemical signatures». *Building and Environment* [en línia], 162, 106289. <<https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2019.106289>>.
- MCCONNELL, J. R.; CHELLMAN, N. J.; WILSON, A. I.; STOHL, A.; ARIENZO, M. M.; ECKHARDT, S.; FRITZSCHE, D.; KIPFSTUHL, S.; OPEL, T.; PLACE, P. F.; STEFFENSEN, J. P. (2019). «Pervasive Arctic lead pollution suggests substantial growth in medieval silver production modulated by plague, climate, and conflict». *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)* [en línia], 116 (30), p. 14910-14915. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1904515116>>.
- MCCONNELL, J. R.; WILSON, A. I.; STOHL, A.; ARIENZO, M. M.; CHELLMAN, N. J.; ECKHARDT, S.; THOMPSON, E. M.; POLLARD, A. M.; PEDER STEFFENSEN, J. (2018). «Lead pollution recorded in Greenland ice indicates European emissions tracked plagues, wars, and imperial expansion during antiquity». *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)* [en línia], 115 (22) (29 maig), p. 5729. <<https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.1721818115>>.
- MCGEE, G.; WILSON, A.; WEBSTER, T. F.; COULL, B. A. (2023). «Bayesian multiple index models for environmental mixtures». *Biometrics* [en línia], 79 (1), p. 462-474. <<https://doi.org/10.1111/biom.13569>>.
- MILÀ, C.; RANZANI, O.; SANCHEZ, M.; AMBRÓS, A.; BHOGADI, S.; KINRA, S.; KOGEVINAS, M.; DADVAND, P.; TONNE, C. (2020). «Land-Use Change and Cardiometabolic Risk Factors in an Urbanizing Area of South India: A Population-Based Cohort Study». *Environmental Health Perspectives* [en línia], 128 (4), 047003. <<https://doi.org/10.1289/EHP5445>>.
- MILÀ, C.; SALMON, M.; SANCHEZ, M.; AMBRÓS, A.; BHOGADI, S.; SREEKANTH, V.; NIEUWENHUIJSEN, M.; KINRA, S.; MARSHALL, J. D.; TONNE, C. (2018). «When, Where, and What? Characterizing Personal PM_{2.5} Exposure in Periurban India by Integrating GPS, Wearable Camera, and Ambient and Personal Monitoring Data». *Environmental Science & Technology* [en línia], 52 (22), p. 13481-13490. <<https://doi.org/10.1021/acs.est.8b03075>>.
- MÜNZEL, T.; SØRENSEN, M.; DAIBER, A. (2021). «Transportation noise pollution and cardiovascular disease». *Nature Reviews Cardiology* [en línia], 18 (9), p. 619-636. <<https://doi.org/10.1038/s41569-021-00532-5>>.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (2006). *Human Biomonitoring for Environmental Chemicals* [en línia]. Washington: The National Academies Press. <<https://doi.org/10.17226/11700>>.
- NAZIR, M. J.; LI, G.; NAZIR, M. M.; ZULFIQAR, F.; SIDDIQUE, K. H. M.; IQBAL, B.; DU, D. (2024). «Harnessing soil carbon sequestration to address climate change challenges in agriculture». *Soil and Tillage Research* [en línia], 237, 105959. <<https://doi.org/10.1016/j.still.2023.105959>>.

- NEREM, R. S.; BECKLEY, B. D.; FASULLO, J. T.; HAMLINGTON, B. D.; MASTERS, D.; MITCHUM, G. T. (2018). «Climate-change-driven accelerated sea-level rise detected in the altimeter era». *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)* [en línia], 115 (9), p. 2022-2025. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1717312115>>.
- NEUFCOURT, L.; CASTAGNÉ, R.; MABILE, L.; KHALATBARI-SOLTANI, S.; DELPIERRE, C.; KELLY-IRVING, M. (2022). «Assessing How Social Exposures Are Integrated in Exposome Research: A Scoping Review». *Environmental Health Perspectives* [en línia], 130 (11), 116001. <<https://doi.org/10.1289/EHP11015>>.
- OPBROEK, J.; PEREIRA BARBOZA, E.; NIEUWENHUIJSEN, M.; DADVAND, P.; MUELLER, N. (2024). «Urban green spaces and behavioral and cognitive development in children: A health impact assessment of the Barcelona “Eixos Verds” Plan (Green Axis Plan)». *Environmental Research* [en línia], 244, 117909. <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117909>>.
- ORGANITZACIÓ MUNDIAL DE LA SALUT (2008). *Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health (WHO/IER/CSDH/08.1)* [en línia]. <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-IER-CSDH-08.1>>.
- (2019). *Healthy, prosperous lives for all: The European Health Equity Status Report* [en línia]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. <<https://www.who.int/publications/item/9789289054256>>.
- (2021). *Urban health* [en línia]. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/urban-health>>.
- (2022). «Air pollution». A: *Compendium of WHO and other UN guidance on health and environment, 2022 update* [en línia]. <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-ECH-EHD-22.01>>.
- ORGANITZACIÓ MUNDIAL DE LA SALUT; UN-Habitat (2010). *Hidden cities: Unmasking and overcoming health inequities in urban settings* [en línia]. <<https://iris.who.int/handle/10665/44439>>.
- PATEL, C. J.; MANRAI, A. K. (2014). «Development of exposome correlation globes to map out environment-wide associations». A: ALTMAN, R. B.; DUNKER, A. K.; HUNTER, L.; RITCHIE, M. D.; MURRAY, T. A.; KLEIN, T. E. (ed.). *Biocomputing 2015* [en línia]. World Scientific, p. 231-242. <https://doi.org/10.1142/9789814644730_0023>.
- PETERS, A.; NAWROT, T. S.; BACCARELLI, A. A. (2021). «Hallmarks of environmental insults». *Cell* [en línia], 184 (6), p. 1455-1468. <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.043>>.
- PRICE, E. J.; VITALE, C. M.; MILLER, G. W.; DAVID, A.; BAROUKI, R.; AUDOUZE, K.; WALKER, D. I.; ANTIGNAC, J.-P.; COUMOUL, X.; BESSONNEAU, V.; KLÁNOVÁ, J. (2022). «Merging the exposome into an integrated framework for “omics” sciences». *iScience* [en línia], 25 (3), 103976. <<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103976>>.
- PRÜSS-ÜSTÜN, A.; WOLF, J.; CORVALÁN, C.; BOS, R.; NEIRA, M. (2016). *Preventing Disease through Healthy Environments: A Global Assessment of the Burden of Disease from Environmental Risks*. Organització Mundial de la Salut.
- RAGNARSDOTTIR, K. V. (2022). «Setting the Scene: Viewing the World as Interconnected Systems». A: KÜNKEL, P.; RAGNARSDOTTIR, K. V. (ed.). *Transformation Literacy: Pathways to Regenerative Civilizations* [en línia]. Springer International Publishing, p. 115-131. <<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-93254-1>>.

- RAPPAPORT, S. M.; BARUPAL, D. K.; WISHART, D.; VINEIS, P.; SCALBERT, A. (2014). «The Blood Exposome and Its Role in Discovering Causes of Disease». *Environmental Health Perspectives* [en línia], 122 (8), p. 769-774. <<https://doi.org/10.1289/ehp.1308015>>.
- RENTSCHLER, J.; LEONOVA, N. (2023). «Global air pollution exposure and poverty». *Nature Communications* [en línia], 14 (1), 4432. <<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39797-4>>.
- RUPPRECHT, S.; BRAND, L.; BÖHLER-BAEDEKER, S.; BRUNNER, L. (2019). *Guidelines for developing and implementing a Sustainable Urban Mobility Plan* [en línia]. 2a ed. <https://urban-mobility-observatory.transport.ec.europa.eu/system/files/2023-09/sump_guidelines_2019_second%20edition.pdf>.
- RUTTER, H.; SAVONA, N.; GLONTI, K.; BIBBY, J.; CUMMINS, S.; FINEGOOD, D. T.; GREAVES, F.; HARPER, L.; HAWE, P.; MOORE, L.; PETTICREW, M.; REHFUESS, E.; SHIELL, A.; THOMAS, J.; WHITE, M. (2017). «The need for a complex systems model of evidence for public health». *The Lancet* [en línia], 390 (10112), p. 2602-2604. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31267-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31267-9)>.
- SCHLOISSNIG, S.; ARUMUGAM, M.; SUNAGAWA, S.; MITREVA, M.; TAP, J.; ZHU, A.; WALLER, A.; MENDE, D. R.; KULTIMA, J. R.; MARTIN, J.; KOTA, K.; SUNYAEV, S. R.; WEINSTOCK, G. M.; BORK, P. (2013). «Genomic variation landscape of the human gut microbiome». *Nature* [en línia], 493 (7430), p. 45-50. <<https://doi.org/10.1038/nature11711>>.
- SCHYMANSKI, E. L.; JEON, J.; GULDE, R.; FENNER, K.; RUFF, M.; SINGER, H. P.; HOLLENDER, J. (2014). «Identifying Small Molecules via High Resolution Mass Spectrometry: Communicating Confidence». *Environmental Science & Technology* [en línia], 48 (4), p. 2097-2098. <<https://doi.org/10.1021/es5002105>>.
- TAMAYO-URIA, I.; MAITRE, L.; THOMSEN, C.; NIEUWENHUIJSEN, M. J.; CHATZI, L.; SIROUX, V.; AASVANG, G. M.; AGIER, L.; ANDRUSAITYTE, S.; CASAS, M.; CASTRO, M. de; DEDELE, A.; HAUG, L. S.; HEUDE, B.; GRAZULEVICIENE, R.; GUTZKOW, K. B.; KROG, N. H.; MASON, D.; MCEACHAN, R. R. C.; MELTZER, H. M.; PETRAVICIENE, I.; ROBINSON, O.; ROUMELIOTAKI, T.; SAKHI, A. K.; URQUIZA, J.; VAFEIADI, M.; WAIBLINGER, D.; WAREMBOURG, C.; WRIGHT, J.; SLAMA, R.; VRIJHEID, M.; BASAGAÑA, X. (2019). «The early-life exposome: Description and patterns in six European countries». *Environment International* [en línia], 123, p. 189-200. <<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.067>>.
- TSATSAKIS, A.; PETRAKIS, D.; NIKOLOUZAKIS, T. K.; DOCEA, A. O.; CALINA, D.; VINCETI, M.; GOUMENOU, M.; KOSTOFF, R. N.; MAMOULAKIS, C.; ASCHNER, M.; HERNÁNDEZ, A. F. (2020). «COVID-19, an opportunity to reevaluate the correlation between long-term effects of anthropogenic pollutants on viral epidemic/pandemic events and prevalence». *Food and Chemical Toxicology* [en línia], 141, 111418. <<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111418>>.
- TULVE, N. S.; GELLER, A. M.; HAGERTHEY, S.; JULIUS, S. H.; LAVOIE, E. T.; MAZUR, S. L.; PAUL, S. J.; FREY, H. C. (2024). «Challenges and opportunities for research supporting cumulative impact assessments at the United States environmental protection agency's office of research and development». *The Lancet* [en línia]: *Regional Health - Americas*, 30. <<https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100666>>.
- UBALDE-LÓPEZ, M.; HONEY-ROSÉS, J.; NÚÑEZ-TOBAJAS, Z.; GARCÍA-MALO, T.; ABIÉTAR, D. G.; DAHER, C.; MÁRQUEZ, S.; CIRACH, M.; BALLBÉ, A.; CALVO, R.; MIQUEL, A.; ANTENAS, G.; APARICIO, O.; BERRÓN, A.; COLOM, M.; CHOLBI, J.; FERNÁNDEZ, G.; FLORES, G.; HURTADO, A.; JURADO, B.; PALOMEQUE, O.; SOBRINO, M.; VALLS, I. (2023). *Informe final de l'avaluació d'impacte als entorns escolars pacíficats a la ciutat de Barcelona pel programa Protegim les Escoles. Període, 2021-2023*. ISGlobal. Institut de Ciència i Tecnologia Ambientals de la Universitat de Barcelona (ICTA-UAB).

- VICEDO-CABRERA, A. M.; SCOVRONICK, N.; SERA, F.; ROYÉ, D.; SCHNEIDER, R.; TOBIAS, A.; ASTROM, C.; GUO, Y.; HONDA, Y.; HONDULA, D. M. (2021). «The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change». *Nature Climate Change*, 11 (6), p. 492-500.
- VIENNEAU, D.; SCHINDLER, C.; PEREZ, L.; PROBST-HENSCH, N.; RÖÖSLI, M. (2015). «The relationship between transportation noise exposure and ischemic heart disease: A meta-analysis». *Environmental Research* [en línia], 138, p. 372-380. <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.023>>.
- VINEIS, P.; ROBINSON, O.; CHADEAU-HYAM, M.; DEGHAN, A.; MUDWAY, I.; DAGNINO, S. (2020). «What is new in the exposome?». *Environment International* [en línia], 143, 105887. <<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105887>>.
- WANG, Z.; ZELLERS, S.; WHIPP, A. M.; HEINONEN-GUZEJEV, M.; FORASTER, M.; JÚLVEZ, J.; KAMP, I. van; KAPRIO, J. (2023). «The effect of environment on depressive symptoms in late adolescence and early adulthood: An exposome-wide association study and twin modeling». *Nature Mental Health*, 1 (10), p. 751-760.
- WARTH, B.; SPANGLER, S.; FANG, M.; JOHNSON, C. H.; FORSBERG, E. M.; GRANADOS, A.; MARTIN, R. L.; DOMINGO-ALMENARA, X.; HUAN, T.; RINEHART, D.; MONTENEGRO-BURKE, J. R.; HILMERS, B.; AISPORNA, A.; HOANG, L. T.; URITBOONTHAI, W.; BENTON, H. P.; RICHARDSON, S. D.; WILLIAMS, A. J.; SIUZDAK, G. (2017). «Exposome-Scale Investigations Guided by Global Metabolomics, Pathway Analysis, and Cognitive Computing». *Analytical Chemistry*, 89, p. 11505-11513.
- WATTS, N.; AMANN, M.; AYEB-KARLSSON, S.; BELESOVA, K.; BOULEY, T.; BOYKOFF, M.; BYASS, P.; CAI, W.; CAMPBELL-LENDRUM, D.; CHAMBERS, J.; COX, P. M.; DALY, M.; DASANDI, N.; DAVIES, M.; DEPLEDGE, M.; DEPOUX, A.; DOMINGUEZ-SALAS, P.; DRUMMOND, P.; EKINS, P.; FLAHAULT, A.; FRUMKIN, H.; GEORGESON, L.; GHANEI, M.; GRACE, D.; GRAHAM, H.; GROJSMAN, R.; HAINES, A.; HAMILTON, I.; HARTINGER, S.; JOHNSON, A.; KELMAN, I.; KIESEWETTER, G.; KNIVETON, D.; LIAN, L.; LOTT, M.; LOWE, R.; MACE, G.; SEWE, M. O.; MASLIN, M.; MIKHAYLOV, S.; MILNER, J.; LATIFI A. M.; MORADI-LAKEH, M.; MORRISEY, K.; MURRAY, K.; NEVILLE, T.; NILSSON, M.; ORESZCZYN, T.; OWFI, F.; PENCHEON, D.; PYE, S.; RABBANIHA, M.; ROBINSON, E.; ROCKLÖV, J.; SCHÜTTE, S.; SHUMAKE-GUILLEMOT, J.; STEINBACH, R.; TABATABAEI, M.; WHEELER, N.; WILKINSON, P.; GONG, P.; MONTGOMERY, H.; COSTELLO, A. (2018). «The Lancet Countdown on health and climate change: From 25 years of inaction to a global transformation for public health». *The Lancet* [en línia], 391 (10120), p. 581-630. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32464-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32464-9)>.
- WESTERLUND, A. M.; HAWE, J. S.; HEINIG, M.; SCHUNKERT, H. (2021). «Risk Prediction of Cardiovascular Events by Exploration of Molecular Data with Explainable Artificial Intelligence». *International Journal of Molecular Sciences* [en línia], 22 (19). <<https://doi.org/10.3390/ijms221910291>>.
- WICKI, B.; VIENNEAU, D.; SCHÄFFER, B.; MÜLLER, T. J.; RAUB, U.; WIDRIG, J.; PERVILHAC, C.; RÖÖSLI, M. (2024). «Acute effects of military aircraft noise on sedative and analgesic drug administrations in psychiatric patients: A case-time series analysis». *Environment International* [en línia], 185, 108501. <<https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108501>>.
- WILCOX, B. A.; STEELE, J. A. (2021). «One Health and Emerging Zoonotic Diseases». A: KICKBUSCH, I.; GANTEN, D.; MOETI, M. (ed.). *Handbook of Global Health*. Springer International Publishing, p. 2099-2147. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-45009-0_88>.

- WINGO, T. S.; LIU, Y.; GERASIMOV, E. S.; VATTATHIL, S. M.; WYNNE, M. E.; LIU, J.; LORI, A.; FAUNDEZ, V.; BENNETT, D. A.; SEYFRIED, N. T.; LEVEY, A. I.; WINGO, A. P. (2022). «Shared mechanisms across the major psychiatric and neurodegenerative diseases». *Nature Communications* [en línia], 13 (1), 4314. <<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31873-5>>.
- YANG, T. C.; JOVANOVIĆ, N.; CHONG, F.; WORCESTER, M.; SAKHI, A. K.; THOMSEN, C.; GARLANTÉZEC, R.; CHEVRIER, C.; JENSEN, G.; CINGOTTI, N.; CASAS, M.; MCEACHAN, R. R.; VRIJHEID, M.; PHILIPPAT, C. (2023). «Interventions to Reduce Exposure to Synthetic Phenols and Phthalates from Dietary Intake and Personal Care Products: A Scoping Review». *Current Environmental Health Reports* [en línia], 10 (2), p. 184-214. <<https://doi.org/10.1007/s40572-023-00394-8>>.
- YANG, X.; MCCOY, E.; HOUGH, K.; NAZELLE, A. de (2022). «Evaluation of low traffic neighbourhood (LTN) impacts on NO₂ and traffic». *Transportation Research Part D: Transport and Environment*, 113, 103536.
- YAÑEZ, D. V.; BARBOZA, E. P.; CIRACH, M.; DAHER, C.; NIEUWENHUIJSEN, M.; MUELLER, N. (2023). «An urban green space intervention with benefits for mental health: A health impact assessment of the Barcelona “Eixos Verds” Plan». *Environment International*, 174, 107880.
- YU, C. T.; CHAO, B. N.; BARAJAS, R.; HAZNADAR, M.; MARUVADA, P.; NICASTRO, H. L.; ROSS, S. A.; VERMA, M.; ROGERS, S.; ZANETTI, K. A. (2022). «An evaluation of the National Institutes of Health grants portfolio: Identifying opportunities and challenges for multi-omics research that leverage metabolomics data». *Metabolomics* [en línia], 18, 29 (30 abril). <<https://doi.org/10.1007/s11306-022-01878-8>>.

INFORMES DE L'INSTITUT

Títols publicats

- 1 Cèlia MARRASÉ i Jordi CAMÍ (coord.), *Canvi climàtic i salut a Catalunya (2019) = Report on climate change and health in Catalonia (2020)*
- 2 Joaquim ARNAU, Salvador CARDÚS, Maria COROMINAS, Andreu DOMINGO, Josep GONZÁLEZ-AGÀPITO, Marc GUINJOAN, Guillem LÓPEZ-CASASNOVAS, Isidor MARÍ i Oriol NELLO, *Informe sobre la cohesió social a la Catalunya del segle XXI (2020)*
- 3 Miquel CANALS i Jaume MIRANDA (cur.), *Sobre el temporal 'Gloria' (19-23.01.20), els seus efectes sobre el país i el que se'n deriva (2020)*
- 4 Marc EXPÒSIT-GOY, Ramon BARTRONS i Jaume BERTRANPETIT, *L'edició genòmica i el seu impacte = Genome-editing technologies and their impact (2020)*
- 5 Pere PUIGDOMÈNECH, Àlicia CASALS, M. Teresa CABRÉ, Jaume GUILLAMET i Ramon PINYOL (cur.), *Allò que hem après de la COVID-19 (2021)*
- 6 Àlicia CASALS, Jordi COROMINAS i Josep AMAT (cur.), *Visió des de l'IEC sobre el debat de l'aeroport del Prat (2022)*
- 7 Andreu DOMINGO i Mercè BARCELÓ (cur.), *Les mutacions socials de la COVID-19 (2022)*
- 8 Nicolau DOLS (cur.), *Usos socials del català (2023)*
- 9 Abel MARINÉ (cur.), *Producció d'aliments i sostenibilitat (2023)*
- 10 Léa MAITRE *et al.*, *Descobrint l'exposoma: explorant les influències ambientals sobre la salut = Unveiling the exposome: Navigating environmental influences on health (2025)*

