# Exposome: su influencia en el envejecimiento

Dr. Tomás Camacho Laboratorio Vithas Lab



Con la financiación de:









#### Emerging Technologies for Measuring Individual Exposomes

DECEMBER 8-9, 2011 THURSDAY, 8:30-5:00, FRIDAY, 8:30-NOON\*
HOUSE OF SWEDEN EVENT CENTER, 2900 K STREET, NW, WASHINGTON, DC
THIS WORKSHOP WILL BE WEBCAST.

## Welcome and workshop objectives

S.M. Rappaport
University of California, Berkeley

## Putting the E into GxE

'Environmental' Risk

10%

Cancer and degenerative diseases

90%

**Genetic Risk** 

M. T. Smith and S.M. Rappaport, "Building Exposure Biology Centers to Put the E into GxE Interaction Studies". Editorial in Environ Health Perspect, 117(8): A334-A335 (2009).

#### 1. Broad definition of "environment"

Why cancer is mainly "environmental"

# Annual incidence of cancer (per million) in migrants from Japan to Hawaii, in the Japanese and in Hawaiian Caucasians

	Migrants	Japanese	Hawaii Caucasians
Colon	371	78	368
Stomach	397	1,331	217

#### Gen de la "fidelidad" (hormona vasopresina)

## RATÓN DE LA PRADERA



## RATÓN MONTÉS



















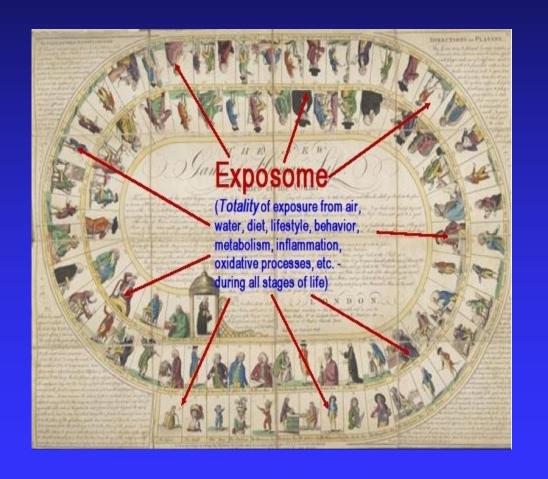
The exposome includes all chemicals in the internal chemical environment

Internal chemical environment

Xenobiotics
Inflammation
Preexisting disease
Lipid peroxidation
Oxidative stress
Gut flora



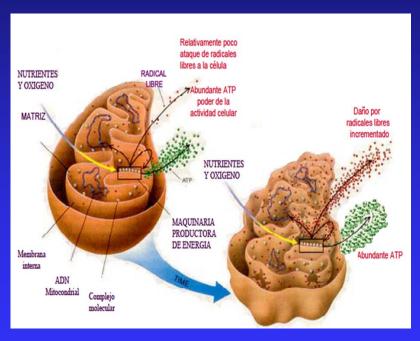
## **EXPOSOME**



"Exposome" representa la totalidad de las exposiciones (internas y externas) que sufre una persona desde el mismo momento de la concepción, durante toda su vida.

Christopher Wild

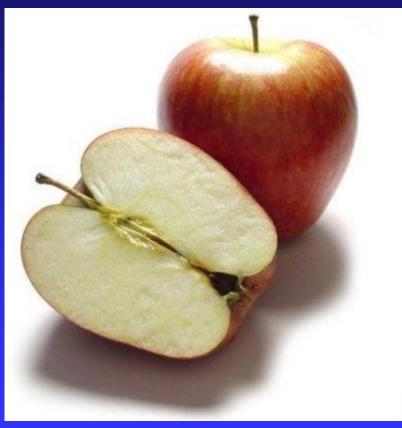
# Radicales libres/antioxidantes (melatonina)

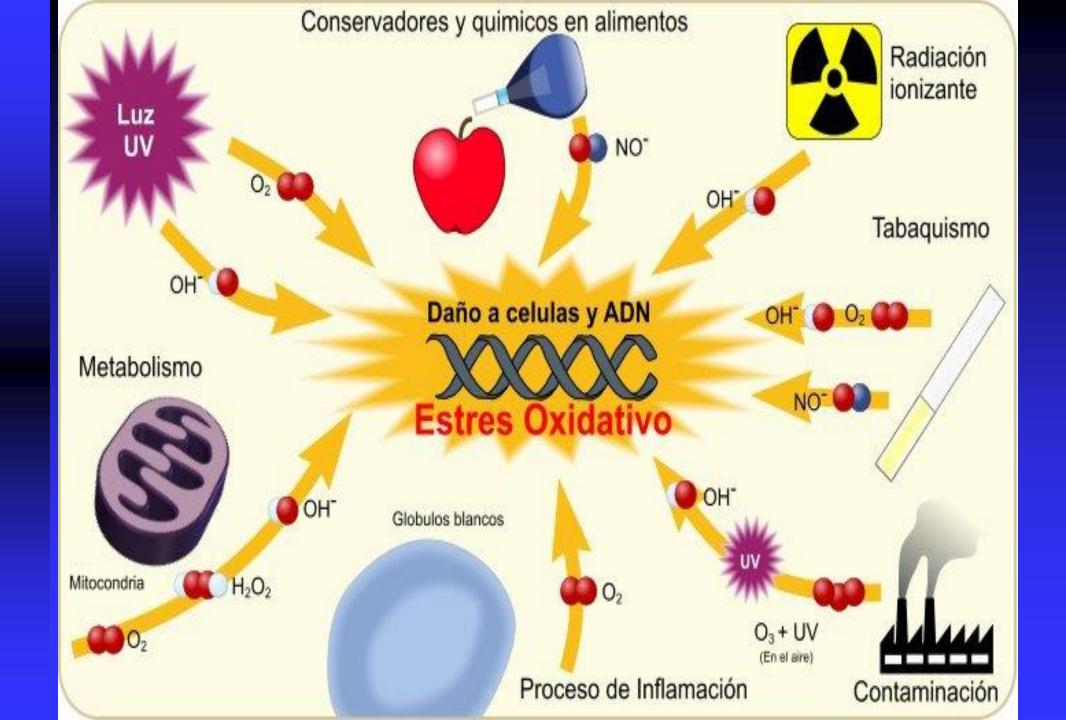




## Proceso de oxidación







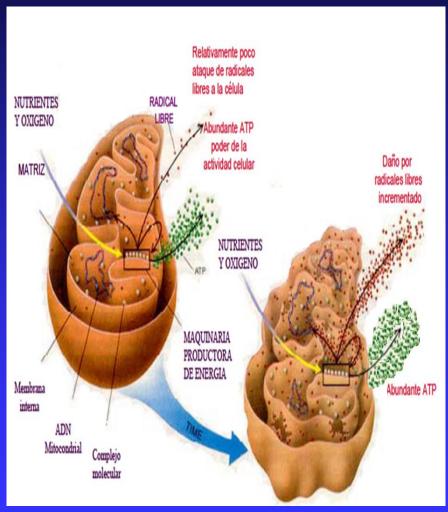
## Fuentes exógenas que incrementan los RL



- Hábitos alimenticios (excesiva ingesta calórica)
- Rad. ionizante
- Radiaciones UV
- Contaminación ambiental
- Humo del tabaco
- Alcohol/medicamentos/drogas
- Ejercicio físico extenuante
- Estrés
- Infecciones
- Turnos de noche
- Trabajo

## Dieta hipercalórica

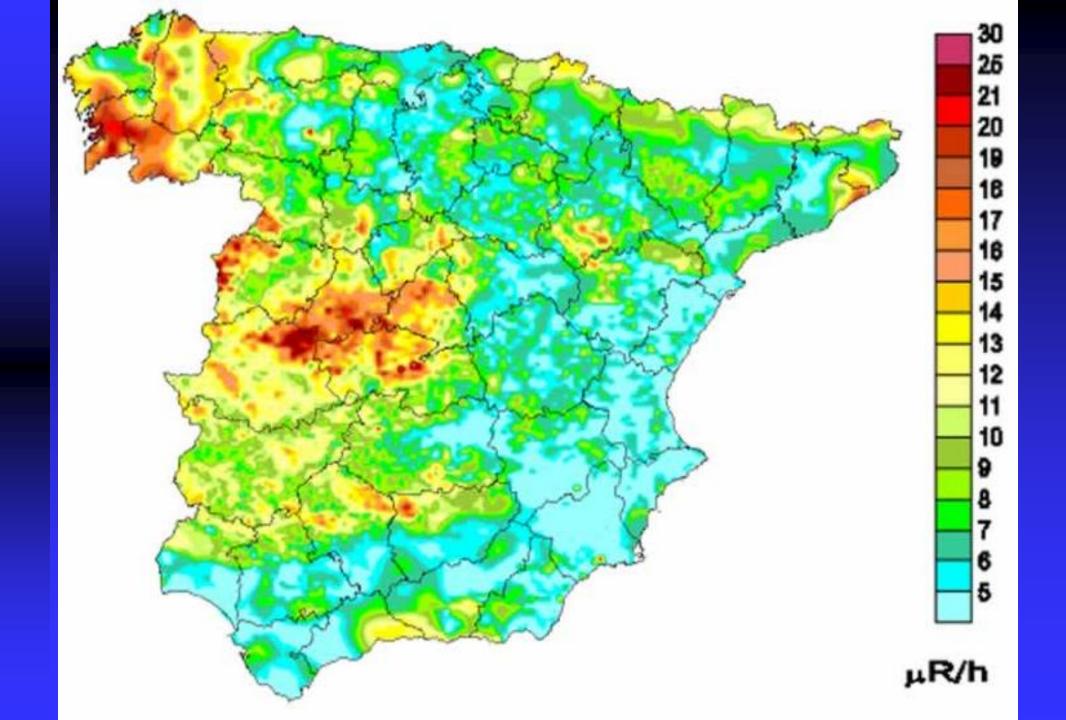




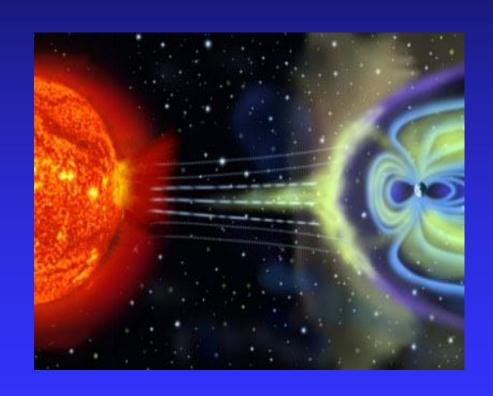
## Gemelos idénticos con peso diferente







## Radiación ionizante natural cósmica





## Buzz Aldrin, tripulante de la misión Apollo 11 que pisó por primera vez la Luna en 1969

"Ocurrió en la primera noche de viaje hacia la Luna. Cerramos las ventanillas y apagamos las luces. Cerré los ojos, de repente vi un fogonazo, y después otro. Puede que fuera un reflejo. Me quedé así hasta que conseguí dormir. Así que al día siguiente pregunté a Neil: ¿viste algo curioso la última noche, como fogonazos? Oh sí, vi alrededor de un centenar de ellos"

#### "Cataratas del espacio"





#### Fuentes naturales de radiaciones ionizantes Radiación cósmica





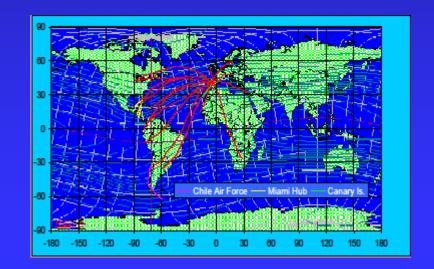




#### JORNADA SOBRE ANALISIS TECNICO Y BIOLOGICO DE LA EXPOSICION A RADIACIONES IONIZANTES DEL PERSONAL DE VUELO

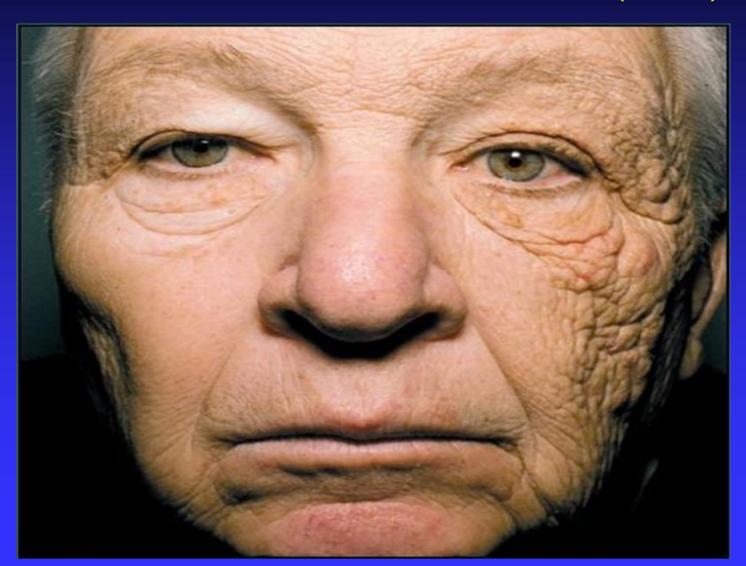
PROYECTO: mediciones a las que estaban expuestos los tripulantes de Iberia en líneas y rutas consideradas con más incidencia de las radiaciones ionizantes basándose en los resultados experimentales de los programas de cálculo de la dosis efectiva (2000-2004): estudio en 212 vuelos

- ◆ CARI 6 (NASA)
- **▶** EPCARD 3.2 (Programa europeo para el cálculo de la dosis en ruta aérea)
- **→** TEPC (Contador proporcional equivalente a tejido)



Región operación	Nº vuelos	Horas de vuelo	Altitud	Dosis efectiva anual (mSv)	
			Km	TEPC	EPCARD 3.2
Norteamérica	28	244	10.3	<b>3.29</b>	3.55
América Central	29	108	10.4	2.16	1.99
Sudamérica	39	359	9.8	1.69	1.49
África	8	43	10.4	1.68	1.48
Europa	52	120	10.2	2.40	2.16
España insular	44	38	8.8	0.91	0.89
Islas Canarias	12	31	10.2	1.57	1.43
TOTAL	212	943	9.9	1.97	1.83

## Radiación no ionizante (UV)





## Contaminación ambiental: Manchester





## Hábitos (tabaco)







#### Alcohol/drogas/medicamentos



#### Excesiva adrenalina/noradrenalina

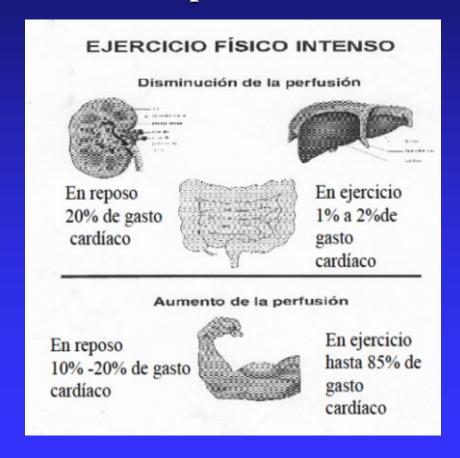
Aumento perfusión de oxígeno, incremento radicales libres y disminución de la melatonina (una de las características de la cocaína y anfetaminas es precisamente quitar el sueño)

#### Estilo de vida: ejercicio físico extenuante

## Radicales libres, un enemigo de los deportistas

Mecanismo de producción de radicales libres durante el ejercicio físico intenso

- Producción mitocondrial (más consumo de oxígeno)
- ◆ Incremento de catecolaminas

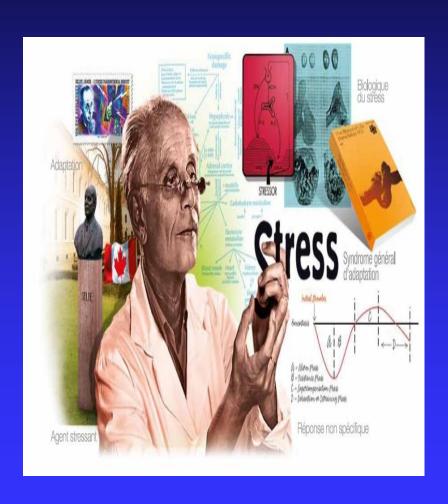


## Ciclismo/montañismo Isquemia-reperfusión





#### Hans Selye, 1930 (Síndrome de estar enfermo)



Aumento catecolaminas (adrenalina/noradrenalina):

Aumento perfusión de oxígeno, incremento radicales libres y disminución de la melatonina

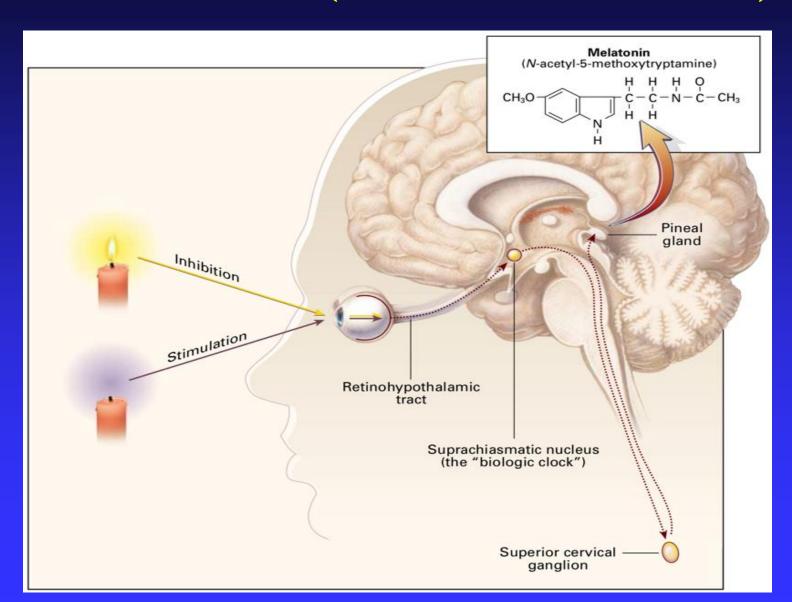
## Amigdalitis postestreptocócica

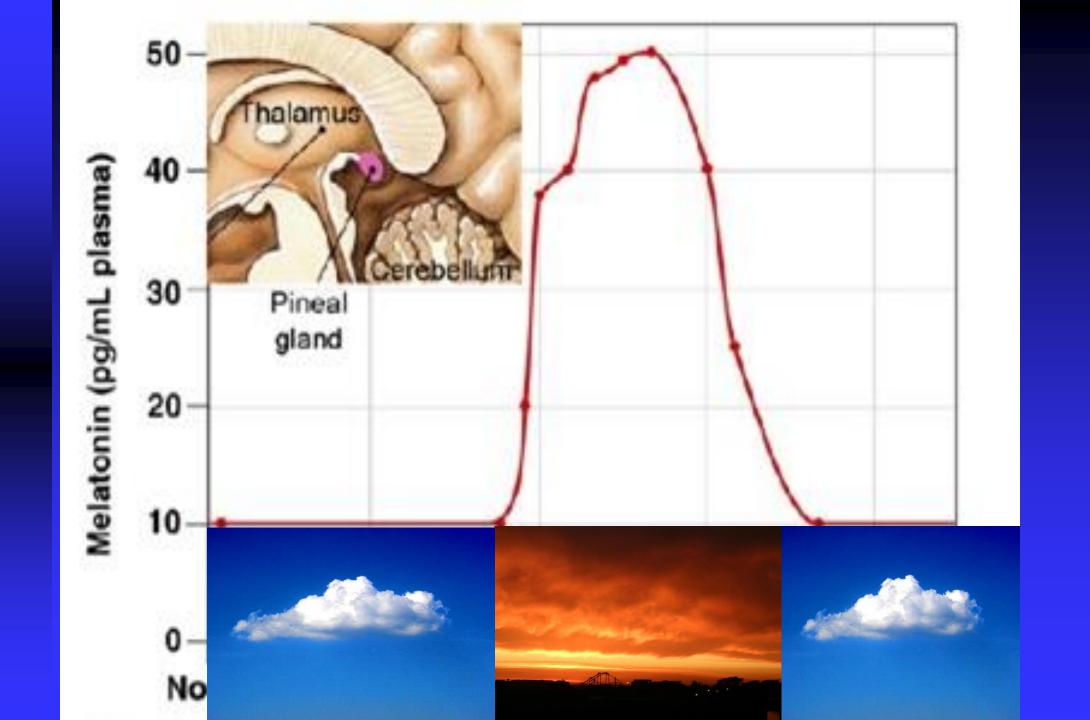


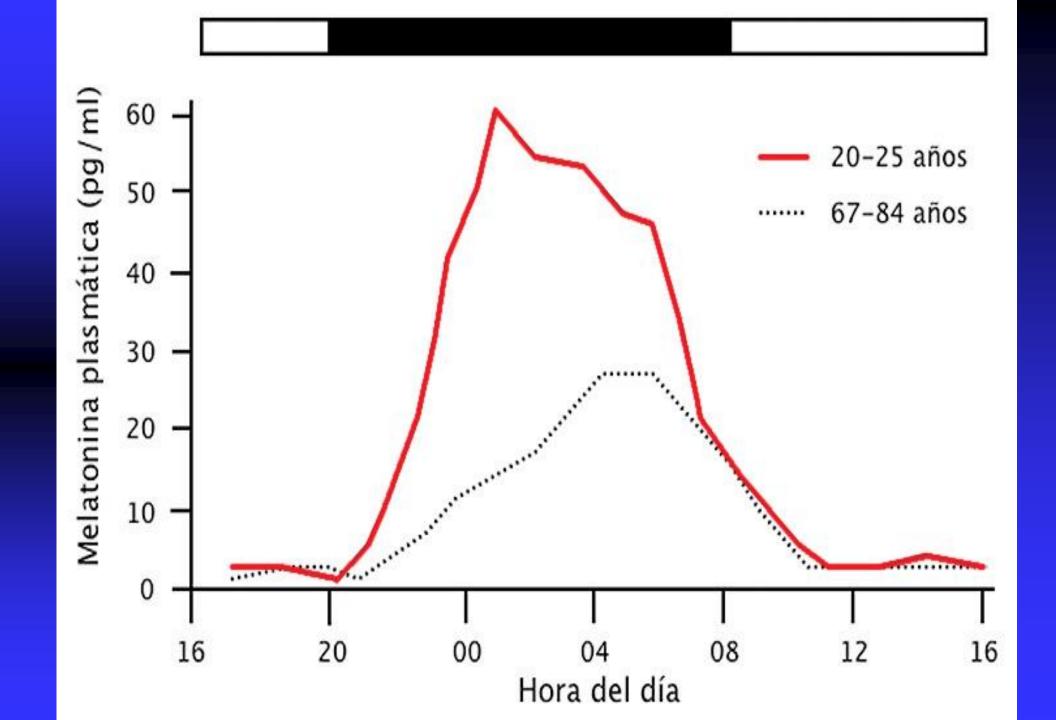
### Artritis gotosa (ácido úrico)



## Melatonina (ritmo circadiano)

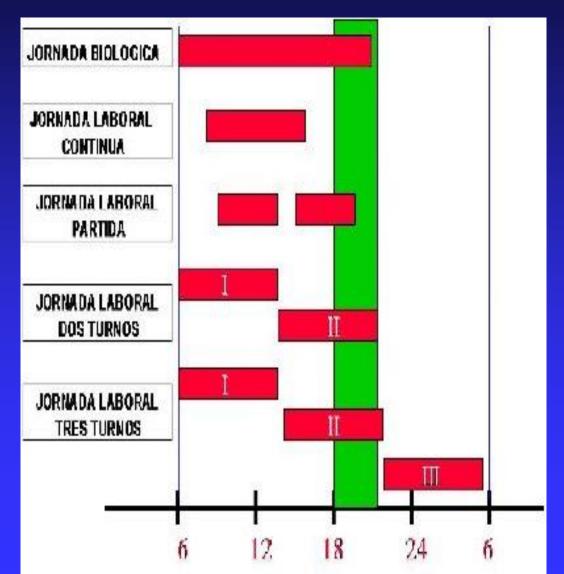






## 20% de la población europea está involucrada en algún turno de trabajo

- Trabajadores sanitarios
- T. hoteles, restaurantes
- T. transporte (barcos, aviones, trenes)
- Policías
- Bomberos



## ADAPTACIÓN RITMO CIRCADIANO

Plataforma petrolífera mar del norte



Estación británica: Princesa Elizabeth

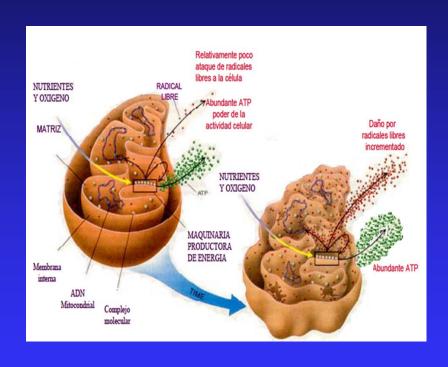


## Alteración ritmo circadiano

## **Cáncer**

Síndrome metabólico
Inmunosupresión
Incremento número de errores
Envejecimiento

## Cáncer: mama, próstata, colorrectal, linfomas no Hodgkin



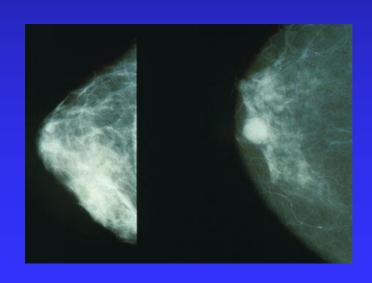
Melatonina: acción antioxidante (neutraliza radicales libres)

Descenso de la melatonina: incremento radicales libres

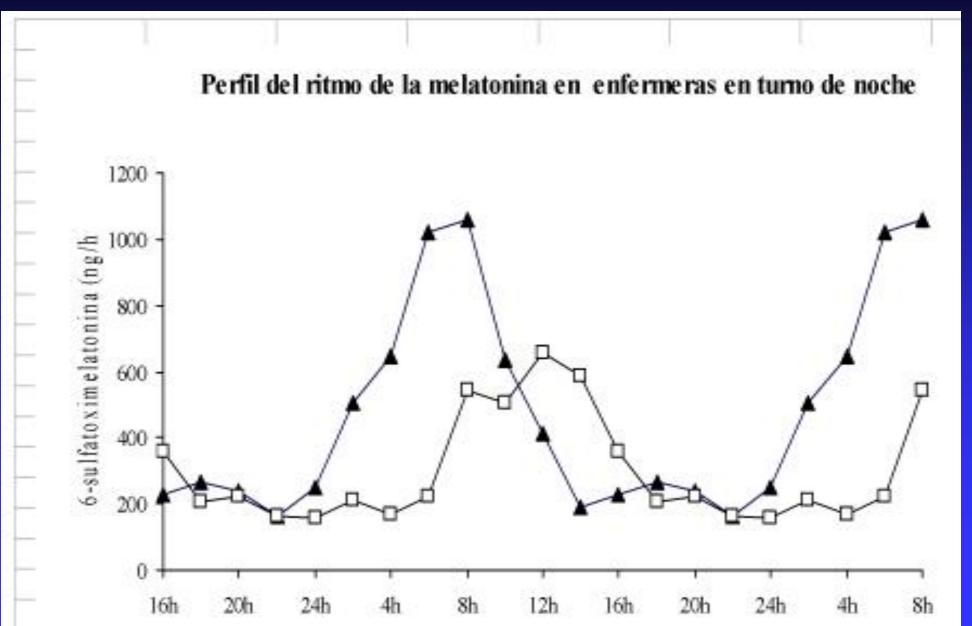
### Cáncer de mama: enfermeras en turno de noche

Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. Wang XS, Armstrong MEG, Cairns BJ, Key TJ and Travis RC. Occupational Medicine, 61: 78-89, 2011

Cáncer de mama *versus* turno de trabajo Disminución melatonina Aumento prolactina, estrógenos



### ADAPTACIÓN AL RC EN TURNOS DE NOCHE: <30%



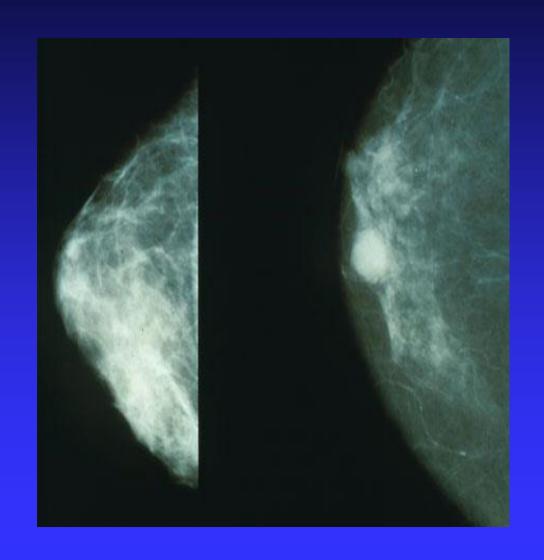
# Rotating Night Shifts and Risk of Breast Cancer in Women Participating in the Nurses' Health Study Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA

78562 mujeres americanas

Incremento 1.76 (tras 30 años)

IARC, 2006

Turno de trabajo: 2A



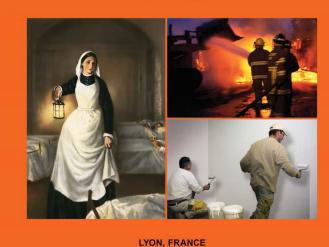
### Turno de trabajo: uno de los elementos de "exposome"

WORLD HEALTH ORGANIZATION
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER



IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

VOLUME 98
Painting, Firefighting, and
Shiftwork



IARC, 2006 Turno de trabajo: 2A

# Alteración ritmo circadiano

Cáncer

Síndrome metabólico

Inmunosupresión

Incremento número de errores

### Síndrome metabólico (descenso melatonina/incremento cortisol)

Altos niveles de colesterol y triglicéridos

Disminución HDL

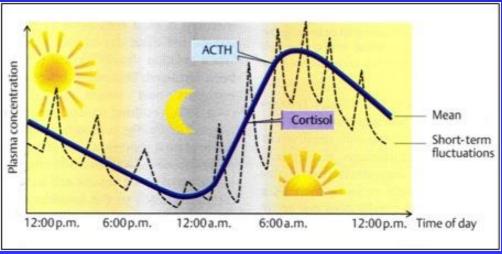
**Obesidad** 

**Diabetes** 

Hipertensión

Enfermedad cardiovascular





# Alteración ritmo circadiano

Cáncer

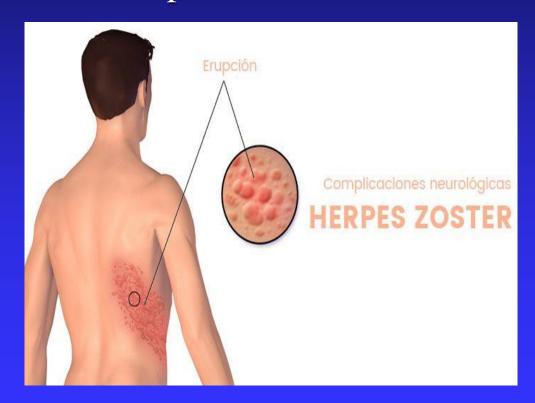
Síndrome metabólico

<u>Inmunosupresión</u>

Incremento número de errores

# Incremento cortisol: disminución linfocitos (inmunosupresión)

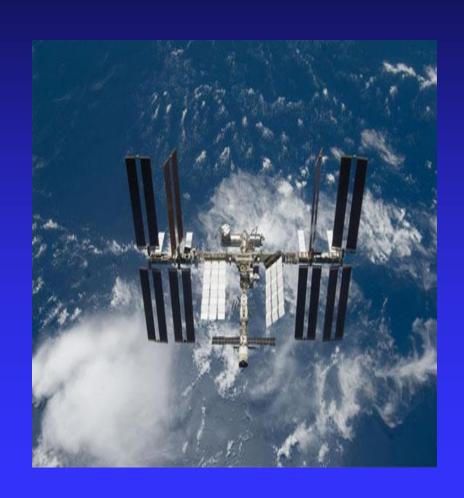
Herpes zoster



Herpes virus



### Disminución melatonina implica aumento del cortisol: inmusupresión





# Alteración ritmo circadiano

Cáncer

Síndrome metabólico

Inmunosupresión

Incremento número de errores

# Incremento número de errores

Incremento errores en médicos residentes durante las guardias con turno de noche (se incrementa un 36% el número de errores)

■ El descenso del rendimiento equivale a un nivel por encima del límite legal de alcohol en sangre (0,5 gramos por litro en sangre)

# Vuelo AF 447 (Río de Janeiro-París)



### RESUMEN FINAL DEL INFORME

#### Errores latentes (fallos del sistema)

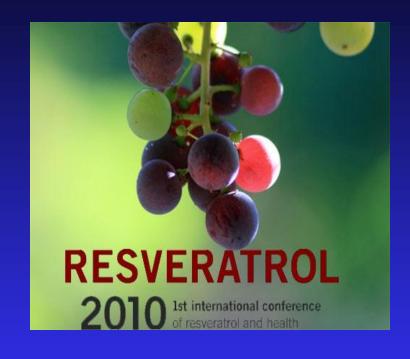
- ◆ Airbus: fallo en el diseño de la sonda Pitot
- Airbus: se recalca la desincronía de la palanca de control en relación con la del Boeing
- Air France: pilotos habilitados como primeros oficiales con pocas horas de vuelo
- ◆ Air France: fatiga máxima en la fase baja del ciclo circadiano

### Errores activos (errores de los pilotos)

- Incumplimiento de normas establecidas (el capitán delega en el segundo copiloto, no respeta el procedimiento)
- ◆ La falta de formación en procedimientos de urgencia (no siguen el protocolo de entrada en pérdida, a pesar de sonar repetidas veces la alarma)

# RESVERATROL 2010 1st international conference of resveratrol and health

1a Conferencia Internacional sobre Resveratrol y Salud 13-16 septiembre, 2010, Helsingor, Dinamarca



Efecto antiestrogénico

Efecto antioxidante

# Dieta rica en antioxidantes



### Vitamina C Vitamina E Carotenoides

- → Beta caroteno
- Licopeno
- Luteína
- Criptoxantina

### **Antioxidantes polifenoles**

- Quercetina
- **→** Resveratrol

### Estudio beta carotenos, Finlandia, 1994 15 veces ingestión diaria en Finlandia "ATBC Study" (acrónimo de Alfa Tocoferol, Betacaroteno)



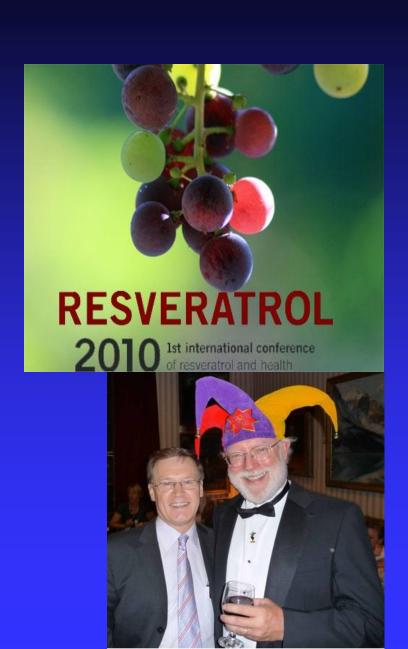


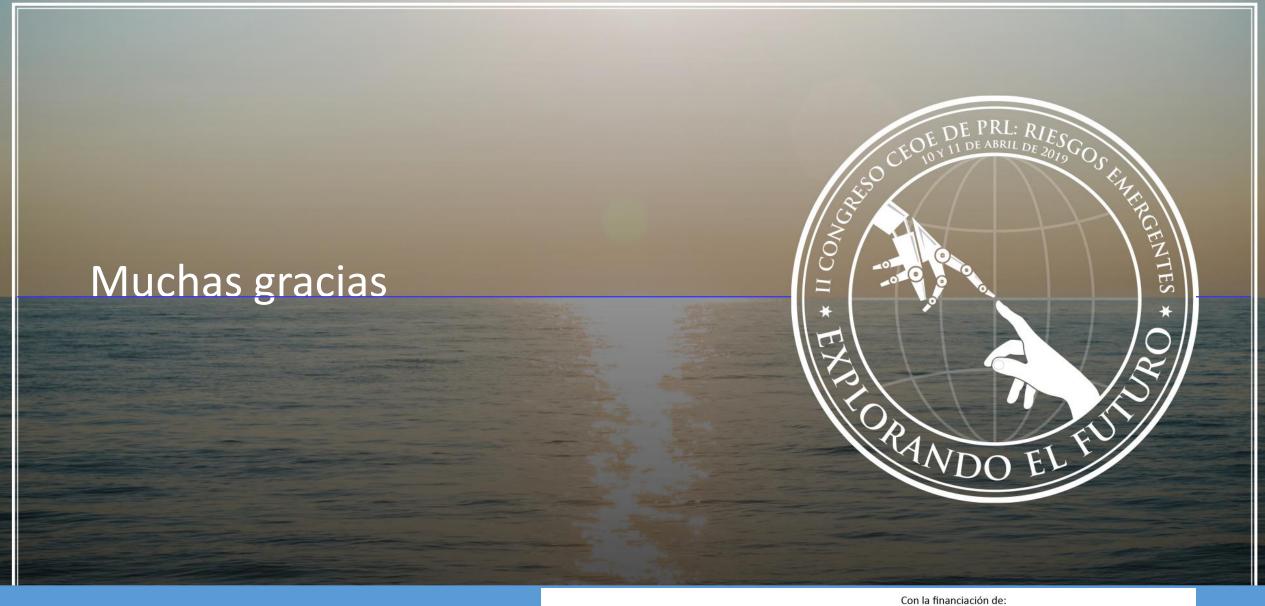
# RESVERATROL 2010 1st international conference of resveratrol and health

1ª Conferencia Internacional sobre Resveratrol y Salud13-16 septiembre, 2010,Helsingor, Dinamarca

Efecto antiestrogénico

Efecto antioxidante







MINISTERIO DE TRABAJO, MIGRACIONES Y SEGURIDAD SOCIAL



