

CZU: 613.6.027:67/68+616-006-084

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.32>

## RISURI MAJORE ALE EFECTELOR CARCINOGENE NOCIVE DE MEDIU AMBIANT ÎN ÎNTREPRINDERILE DIN INDUSTRIA UȘOARĂ

<sup>1,2</sup>Anatolie BACIU, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

<sup>1</sup>Moldova State University, Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, Republic of Moldova,

<sup>2</sup>Tiraspol State University (based in Tiraspol), Tiraspol, Republic of Moldova

e-mail: [anatolibacio@gmail.com](mailto:anatolibacio@gmail.com)

### Rezumat.

Lucrare de sinteză care dezvăluie date fundamentale privind determinarea epigenetică a inițierii și menținerii proceselor neoplazice în țesutul mamar al lucrătoarelor din întreprinderile din industria ușoară. Se remarcă importanța primordială a sincronizării ritmurilor circadiene în mediu și a bioritmurilor ceasurilor biologice moleculare, celulare și tisulare interne. Programele preventive ar trebui să se bazeze pe prevenirea desincronizării mecanismelor neuroendocrine care implică melatonina și țesuturile hormono-dependente ale mediului intern cu cicluri circadiene de lumină/întuneric ale mediului extern. Natura forțată a activității de muncă asociată cu dezvoltarea “jetlag-ului” social impune asigurarea unor perioade de recreere după perioada de rotație.

**Cuvinte cheie:** ciclul circadian lumină/întuneric, turele de noapte, gene ceas, proces neoplazic, țesuturi dependente de hormoni.

### Abstract. Major risks of harmful environmental carcinogenic effects in light industry enterprises.

Synthesis paper revealing fundamental data on the epigenetic determination of the initiation and maintenance of neoplastic processes in the breast tissue of female workers in light industry enterprises. The primary importance of the synchronization of circadian rhythms in the environment and the biorhythms of the biological molecular, cellular and internal tissue clocks is noted. Preventive programs should be based on preventing the desynchronization of neuroendocrine mechanisms involving melatonin and hormone-dependent tissues of the internal environment with circadian light/dark cycles of the external environment. The forced nature of the work activity associated with the development of social jetlag requires the provision of recreation periods after the rotation period.

**Keywords:** circadian light/dark cycle, night shifts, clock genes, neoplastic process, hormone-dependent tissues.

### Actualizarea problemei carcinogenezei mamare în Medicina și Fiziologia mediului și a muncii.

Un studiu epidemiologic al mortalității, incidenței și speranței de viață prin cancer, efectuat în 195 de țări și teritorii între 1990 și 2015, a constatat că, cancerul mamar este cel mai frecvent cancer la femei (2,4 milioane de cazuri) [31]. O creștere semnificativă a riscului de a dezvolta carcinogeneza a țesutului mamar este observată în rândul asistentelor medicale, care îndeplinesc atribuțiile de serviciu în timpul nopții și de gărzi *non-stop* [90].

Femeile cu alte ocupații, care lucrează în ture au, de asemenea, un risc potențial de cancer de sân [106, 46]. Pe măsură ce stadiul tumorii progresează, în special în ce privește apariția metastazelor, capacitatea de lucru și de supraviețuire a pacientelor scade semnificativ [81]. Este clar, că incidența și mortalitatea pe scară largă din cauza acestui tip de cancer hormonodependent ca și a altor glande a devenit o problemă la nivel mondial.

Munca în ture nocturne este deosebit de frecventă în țările industrializate. Aproximativ 15–20% dintre

angajații din Uniunea Europeană și Statele Unite lucrează în ture de noapte, iar un segment în creștere al populației active din lumea industrializată lucrează în ture nocturne [78].

Expunerea la iluminare artificială în timpul lucrului sau în turele de noapte este considerată oficial un potențial cancerigen profesional pe baza scăderii nivelurilor de melatonină, atunci când acestea ar trebui să atingă maximum [91, 92]. În țările Uniunii Europene, aproximativ fiecare al cincilea lucrător este angajat în muncă în ture pe timp de noapte. Cu toate acestea, relația cauză-efect dintre munca nocturnă sau serviciul de 24 ore și cancerul de sân rămâne ambiguă [74].

### Manifestări fundamentale ale determinării epigenetice a activității bioritmice a țesuturilor hormono-dependente

În anii 1960, a fost sugerat pentru prima dată efectul inductor al tulburărilor ritmului circadian intern asupra cancerului de sân [43]. De atunci, cercetările de bază au demonstrat, că schimbările în ritmurile circadiene influențează mecanismele moleculare complexe, în mai multe etape, care stau la baza lui [17]. Au fost identificate componente

esențiale implicate în rețelele intracelulare de ceas molecular, care includ, în special, activatorul transcripțional CLOCK, proteina-1 de tip Arnt-like creier și muscular (BMAL1). Deficiența factorului de transcripție CLOCK în oscilatorul circadian central al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului și în oscilatorii periferici este compensată de proteina 2 a domeniului PAS neuronal (NPAS2) [23, 57]. Receptorii hormonal nucleici și mecanismele epigenetice sunt, de asemenea, implicați în sistemele de reglare [33, 82].

În țesutul mamar, expresia a aproape 600 de gene este controlată în strictă conformitate cu ritmul circadian [6]. Funcționarea acestuia în epiteliul mamar a fost confirmată folosind imagini bioluminiscente în timp real ale explantelor de glande mamare (PER2: Luciferaza) la animale de laborator (șoareci) [104]. Au fost detectate oscilații ritmice zilnice în expresia proteinelor majore de ceas BMAL1 și PER2 în țesutul mamar. Expunerea la lumina nocturnă perturbă ritmurile regulate de expresie ale genelor ceas, cum ar fi BMAL1, CRY2 și PER2 [1]. Expresia lor se modifică într-un mod caracteristic în timpul dezvoltării glandelor mamare până la debutul lactației complete. Creșterea nivelurilor de ARNm BMAL1 și PER1 are loc la sfârșitul sarcinii și alăptării pe fondul unei scăderi a nivelurilor PER2 [16, 69, 103].

Expresia PER1 și PER2 este asociată cu sporirea apoptozei celulelor canceroase. PER1 și PER2 suprimă carcinogeneza țesutului mamar *in vivo* prin inducerea apoptozei [37]. Efectul supresor al PER asupra tumorilor mamare este slăbit prin reducerea expresiei PER1 și PER2. El poate fi, de asemenea, indirect datorat suprimării transcripției proto-oncogenei c-Myc și a biosintezei fosfoproteinelor nucleare prin inhibarea transactivării mediate de complexul E-box de către BMAL1/Npas2 [16].

Experimentele *in vitro* au dezvăluit efectele antimetastatice și antitumorale invazive ale melatoninei asupra liniilor celulare de cancer de sân. Studii suplimentare pe animale de laborator (șoareci) au relevat o legătură între expunerea la factorii de mediu (lumină) în timpul nopții, întreruperea ciclului somn-veghe și un risc crescut de degenerare malignă a țesutului mamar [33]. Femeile care lucrează în principal noaptea, îndeplinindu-și atribuțiile oficiale în timpul serviciului *non-stop*, devin obiectul unei atenții deosebite a cercetătorilor și diagnosticienilor, dar totuși problema prevenirii dezvoltării cancerului de sân, pierderii capacității de muncă și mortalității premature rămâne acută. Printre principalele categorii profesionale se numără lucrătorii întreprinderilor din industrie ușoară (textile și încălțăminte), personalul medical, însoțitorii de bord, operatorii și dispecerii

transportului terestru, naval și aerian, precum și angajații centrelor de urgență, pompierii. Relații strânse între disfuncția circadiană și dezvoltarea cancerului uman, prognosticul și tratamentul au fost deja caracterizate anterior [42, 95].

Creșterea incidenței cancerului de sân la femeile expuse noaptea la lumină în timpul activităților de producție și de muncă se datorează unui risc crescut de îmbolnăvire profesională. Corelația dintre activitățile profesionale pe timp de noapte și expunerea la iluminat artificial și gradul de risc de carcinogenază la nivelul glandei mamare este cea mai evidentă la munca periodică extinsă în ture de noapte în timp de peste 20 de ani [49].

În 2007, un grup de lucru al Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului (IARC) a clasificat munca în ture asociată cu perturbarea ritmurilor circadiene drept risc de carcinogenază de Clasa 2A. Această decizie a plasat munca în ture de noapte și de 24 ore în aceeași categorie cu steroizii anabolizanți, muștarul cu azot, fluorura de vinil și alți 62 de agenți cu efect cancerigen de Clasa 2A. [52]. La prezentare Rapoartelor IARC din 2019, numele acestui cancerigen a fost schimbat în „Munca în ture de noapte”. Clarificarea despre natura nocturnă a muncii și a serviciului a subliniat semnificația de bază a perturbării ritmului circadian din cauza activității crescute în întuneric, ceea ce implică utilizarea sporită a luminii artificiale [51]. Deși relația cauză-efect dintre munca de noapte și cancerul mamar nu este pe deplin stabilită, iluminatul nocturn, care induce perturbarea ritmurilor circadiene, oferă un mecanism biologic, care probabil crește riscul de carcinogenază. Opiniile cercetătorilor sunt similare: unul dintre efectele secundare ale scăderii producției de melatonină din cauza luminii pe timp de noapte și a desincronizării ritmurilor circadiene este declanșarea oncogenezei în țesuturile dependente de hormoni, în special în glanda mamară [27].

Se presupune, că iluminarea artificială exterioară folosită noaptea poate fi asociată cu degenerarea neoplazică a prostatei și a țesutului mamar, în special la tineri și la femeile aflate în premenopauză [15, 35, 72, 83, 106]. Cu toate acestea, există afirmații precum că iluminarea exterioară pe timp de noapte are un efect redus asupra riscului de a dezvolta cancer de sân. Nivelurile normale fiziologic de melatonină nocturne sunt asociate nu numai cu reglarea eficientă a ciclului somn-veghe, ci și cu diferențierea, proliferarea și apoptoza celulelor tumorale, influențând invazia cancerului prin modularea căilor de semnalizare specifice. Experimentele *in vitro* au demonstrat efectul specific al melatoninei asupra celulelor tumorale mamare umane [10]. Un studiu aprofundat al ritmurilor

biologice și al mecanismului de “Ceas biomolecular endogen” a făcut posibil să se demonstreze, că eșecul acestuia contribuie la inițierea unor tulburări de ritm circadian somn-veghe și, în special, la modificări dăunătoare ale structurii și calității somnului, de accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, sindrom metabolic și oncogeneză [73].

Este semnificativ faptul, că mecanismele care reglează expresia a peste 80% din transcriptom respectă strict ritmurile circadiene endogene. Mai mult decât atât, aceste sisteme complexe de reglare a expresiei genelor sunt strâns legate de procesele fiziologice cheie din corpul uman: ciclul somn-veghe [77, 93]; neuroplasticitate [11]; ritmuri epigenomice [55, 65]; axele reglatoare neuroendocrine [4, 34]; ton vegetativ [50]; imunitatea [3, 56]; circulația sângelui și activitatea cardiacă [20, 67]; activitatea microbiomului [21, 84, 101]; precum și procesele de îmbătrânire [11, 59] și oncogeneză [18, 24, 26, 42, 94, 95, 96]. Acțiunea de control a celulelor oscilatorului circadian central SCN la nivel molecular ajunge la proteinele “ceasului”, iar perioadele circadiene naturale pot fi puțin mai lungi sau mai scurte de 24 ore. Variațiile genetice și epigenetice ale activității circadiene interne determină formarea unui cronotip individual [47, 53, 54]. Mecanismele de reglare a ritmurilor circadiene endogene formează o puternică legătură bidirecțională cu metabolismul. Cronobiologia unui individ modulează metabolismul la nivel celular și tisular, determină preferințele individuale de nutrienți, iar aportul alimentar, la rândul său, influențează ritmurile circadiene printr-o serie de mecanisme dependente de disponibilitatea nutrienților și de starea oxidativă [55, 61, 68, 75, 79]. Oscilatorii circadieni periferici, celulari și tisulari, coordonează ritmul activității celulare și funcțiile corespunzătoare ale organelor și sistemelor. Mai mult chiar, oscilatorii circadieni periferici oferă feedback oscilatorului central prin indicatori de timp secundari endogeni (zeitgeber-uri), cum ar fi aportul alimentar, digestia și absorbția nutrienților, activitatea fizică zilnică și fluctuațiile temperaturii corpului [28, 61, 64, 60].

Se presupune, că variațiile obișnuite ale genelor circadiene joacă un rol minor în riscul de cancer de sân în rândul femeilor de origine europeană. Proteina 2 din domeniul PAS neuronal (NPAS2) este puternic asociată cu riscul de cancer mamar [71]. Variațiile SNP-urilor genelor de ceas biologic în RORA (rs1482057 și rs12914272) și în CLOCK, precum și BMAL1, BMAL2, CRY1, CRY2, PER1, PER3 și TIMELESS, sunt aparent asociate cu carcinogeneza în țesutul mamar [80, 99]. O reducere a expresiei BRCA1 și BRCA2, precum și a expresiei PER1 și

PER2, a fost detectată la un grup de lucrători în ture de noapte cu un risc crescut de a dezvolta cancer de sân și rezultate alarmante la examenul diagnostic [12, 105]. Reglarea în descresștere a genei ceasului circadian CRY1 sporește treptat odată cu dezvoltarea cancerului mamar în ciclul nou [58]. Proteina-reglatoare atemporală a ritmurilor circadiene TIMELESS, fiind un efector al ceasului intern, se corelează în mod specific cu ER+ și degenerarea neoplazică a țesutului mamar imunopozitiv pentru receptorul de progesteron (PR+). Funcția efectoră afectată a ceasului intern este asociată cu dezvoltarea cancerului de țesut hormon-dependent. Este important, ca supraviețuirea mai lungă fără metastaze să se regăsească pe fondul exprimării mai mari a genelor ceas PER1, PER2, PER3 și CRY2, în funcție de starea ER, PR și HER2 [58, 73, 102]. Ciclul celular este diferit de ritmurile circadiene, dar proteinele ceasului biologic pot regla expresia și activitatea componentelor moleculare cheie active funcțional în timpul progresiei acestui ciclul [5, 66].

S-a demonstrat că o rețea de mecanisme de reglementare, care implică genele ceasului controlează ritmurile activității de repaus, neuroplasticitatea și progresia ciclului celular temporal într-o varietate de tipuri de celule [36]. Desincronizarea circadiană poate fi considerată ca o coincidență a activității nocturne a unei persoane. Noaptea biologică poate fi determinată parțial și de cronotipul individual al persoanelor (sau preferințele de dimineață/seară). Puține studii anterioare au luat în considerare Cronotipul atunci când se evaluează CD cauzată de munca în ture. Teoria cronobiologică sugerează, că femeile care lucrează sau îndeplinesc atribuțiile de serviciu în timpul nopții lor biologice prezintă un risc crescut de cancer. Transformarea malignă a țesutului mamar este principala cauză de deces la femei în majoritatea țărilor. Este important, că cel mai adesea acest tip de cancer să fie provocat de factori epigenetici, dar, în același timp, până la 10% dintre cazuri sunt cauzate de motive genetice. Etiologia neereditară se datorează de obicei factorilor nutriționali, intoxicației sistematice cu alcool, utilizării de medicamente hormonale exogene, istoricului reproductiv și de parametrii ciclului menstrual lunar [13].

Factorii de mediu ambiant, cum ar fi poluarea și toxicitatea aerului inhalat, desincronizarea ciclului lumină-întuneric cu ciclurile somn-veghe și post-alimentație, de exemplu, în rândul lucrătorilor și angajaților din turele de noapte și serviciul *non-stop*, de asemenea, crește semnificativ riscul de carcinogeneză în țesutul glandei mamare [45, 85, 97]. Durata și frecvența turelor de noapte, pauzele dintre ele și timpul scurs de la ultima tură de noapte

determină riscul de a induce cancer de sân, în principal la femeile aflate în premenopauză [19]. Gradul de activare a receptorilor hormonal joacă, de asemenea, un rol determinant în creșterea riscului de a dezvolta cancer ER+HER2+ din cauza muncii nocturne. Există deja dovezi concludente, că expunerea la iluminatul artificial pe timp de noapte este cancerigenă. Au fost identificate relații cauză-efect între tulburările ritmurilor circadiene, desincronizarea ritmurilor exogene și endogene și dezvoltarea tumorilor tisulare maligne, în special ale glandei mamare. Dovezile epidemiologice sugerează un risc crescut de cancer de sân în rândul femeilor care lucrează în ture de noapte și îndeplinesc sarcini de serviciu 24 de ore pe zi. Efectul determinant asupra carcinogenezei luminii artificiale în timpul nopții se bazează în mod evident pe suprimarea ritmului circadian natural al producției de melatonină de către glanda pineală. În condiții fiziologice, vârful activității secretorii a glandei pineale și creșterea concentrației de melatonină sunt markeri biochimici obiectivi adecvați ai ritmului circadian normal [9].

#### **Abordări posibile în programele de prevenire și recreere pentru lucrătoarele și angajații susceptibili de desincronizare a bioritmului**

Datorită sensibilității ridicate a sistemului de coordonare a ritmurilor circadiene endogene la diferite niveluri, acest mecanism sofisticat de ceas biologic poate fi reglat prin fotostimulare, care activează în primul rând celulele ganglionare retiniene sensibile la lumină, care conțin intervalul de lumină albastră descoperit recent (lungime de undă 460-484 nm) cu fotopigmentul melanopsin. Informațiile precise despre oră, durata zilei și a nopții și anotimpul anului sunt transmise prin tractul retinotalamic către centrul de procesare al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului (oscilator circadian central, SCN), apoi către glanda pineală și sistemul nervos simpatic [70].

Pentru prevenirea carcinogenezei în țesutul mamar, este extrem de important să se asigure sincronizarea ritmurilor circadiene periferice interstițiale și intracelulare cu activitatea ritmică a oscilatorului central și a secreției de melatonină, având în vedere, că receptorii de melatonină sunt prezenți într-un anumit număr de țesuturi periferice și în tumori [9]. Utilizarea luminii artificiale în timpul schimburilor de noapte și al serviciului, dimpotrivă, induce desincronizarea ritmurilor oscilatorului central și ale glandei pineale cu ceasul periferic, afectând expresia locală fin reglată a genelor de timp în celule și țesuturi.

Dozajul efectului supresor al radiației luminei asupra producției de melatonină este determinat

de intensitatea iluminării, lungimea de undă, i.e. un anumit diapazon al spectrului de oscilații electromagnetice și durata expunerii în timpul nopții [2, 7, 8].

Utilizarea unui model experimental de carcinogeneză mamară spontană sau indusă chimic la animalele de laborator a demonstrat prezența dezvoltării accelerate a tumorilor ca răspuns la expunerea la lumină fluorescentă intensă și constantă pe timp de noapte [9]. Mai mult decât atât, devierea cronică de fază a expunerii la lumină (jetlag cronic) afectează progresia tumorilor maligne la animale de laborator (șoareci) [30].

Așadar, schimbarea forțată a ciclului natural lumină-întuneric în mediul ambiant prin introducerea unei faze de expunere la lumină artificială poate reprezenta un mecanism coordonat neuroendocrin potențial important pentru inducerea degenerării tisulare maligne [9]. Pe măsură ce intensitatea expunerii la lumină crește în întuneric, la animalele de laborator femele (șobolani) care poartă xenogrefe de cancer de sân uman este provocată o accelerare a creșterii tumorii și a activității metabolice, cel mai probabil din cauza suprimării corespunzătoare a secreției nocturne de melatonină [9].

Tulburările ritmurilor circadiene interne sunt asociate cu o slăbire a capacității melatoninei de a suprima absorbția și metabolismul acizilor grași tumorali, în special acidul linoleic [8]. Aceasta este o dovadă suplimentară, că expunerea la lumină artificială a femeilor, care muncesc în ture de noapte agravează și accelerează tumorogeneza în glanda mamară datorită suprimării semnalului nocturn anticancer al melatoninei [9]. Nu este o coincidență faptul, că riscul crescut de tumorogeneză este asociat cu niveluri scăzute un metabolit al melatoninei în urină (6-sulfatoximelatonina) în probele de dimineață sau de 24 de ore [86, 87, 88, 98]. Profilul activității hormonale a melatoninei (vârf, amplitudine, durată, timp) la angajații în ture de noapte este descris suficient de detaliat [14, 39, 41] și în special în rândul asistentelor medicale. Ele manifestă o creștere semnificativă a riscului de a dezvolta cancer de sân, mai ales după 20-30 de ani de muncă sistematică de noapte [63, 89, 90].

Angajații din turele de noapte, comparativ cu cei de zi, prezintă o scădere ușoară (sub 20%) a secreției de melatonină și un profil mai plat. Cu toate acestea, modificarea secreției este mult mai pronunțată după tura de noapte [14]. Efectul luminii asupra ritmului circadian al activității nocturne a glandei pineale depinde de intervalul spectral; radiația cu o lungime de undă de 460–480 nm determină o suprimare puternică a secreției de melatonină [40]. Chiar și lumina roșie

slabă are un efect supresor asupra ei. Cu toate acestea, îndeplinirea atribuțiilor de serviciu sub lumină roșie slabă constantă sunt cazuri destul de rare; majoritatea operațiunilor de muncă și sarcinilor de serviciu sunt efectuate sub lumină galben pal sau albastru pal pentru a asigura o productivitate corespunzătoare a muncii [22, 43, 63, 89, 90, 100].

Mai mult decât atât, studiile de cohortă ale însoțitorilor de bord expuși la *jet lag* în timpul zborurilor sub radiații cosmice și a muncii în ture au descoperit, de asemenea, un risc crescut de cancer mamar [52]. O asociere puternică între munca de noapte și cancer, după ajustarea pentru majoritatea potențialilor factori de confuzie cunoscuți, se găsește și la personalul din domeniul sănătății. Un risc crescut este observat în rândul asistentelor medicale, care lucrează mai mult de cinci ture de noapte la rând timp de 5 ani sau mai mult. Important e, că un risc mare de cancer de sân poate persista chiar și după perioada de recreație, timp în care durata somnului nocturn a fost destul de lungă [44, 62].

Baza fundamentală pentru efectul cancerigen al muncii de noapte și al serviciului *non-stop* este ritmicitatea circadiană strictă și precisă a exprimării numeroaselor gene în țesuturile dependente de hormoni ale glandelor endo- și exocrine. Perturbarea severă a expresiei circadiane a genelor ceas afectează mecanismele neuroendocrine, care reglează activitatea glandei mamare și contribuie la carcinogenază. Percepția senzorială a semnalelor de mediu ambiant temporale ale diferitelor modalități oferă o oportunitate naturală pentru reglarea foarte precisă a ritmului circadian endogen al expresiei genelor în celulele individuale și aproape toate țesuturile corpului uman [25, 38, 48].

Este clar, că mecanismul ceasului molecular este sensibil nu numai la lumină, ci și la multe semnale senzoriale din mediul înconjurător, care ajustează sau, dimpotrivă, perturbă ritmul circadian intern în timpul lucrului în schimburi neregulate sau *jet lag*-ul în timpul zborurilor cu avionul [6]. Progresia ciclului celular în diferite țesuturi este reglată de ceasul circadian intern. Prin urmare, modificările ritmurilor interne pot fi asociate cu diviziunile celulare anormale, ce apar în timpul tumorogenezei. S-a identificat o legătură între modificările ritmurilor circadiene interne și carcinogeneza în cancerul colorectal metastatic, osteosarcom, adenocarcinom pancreatic și, în primul rând, la cancerul mamar [31].

Este evident, că în rândul femeilor de diferite calificări în producerea de textile, riscul crescut de apariție a cancerului de sân se datorează nu numai programului de lucru de noapte, ci și expunerii la diferiți compuși chimici utilizați în industria

ușoară. Acești compuși sunt foarte toxici, mutageni și cancerigeni. Industria ușoară (textile, mătase, îmbrăcăminte, încălțăminte) este una dintre cele mai importante industrii din Lume și tradițională în Republica Moldova.

Muncitorii care îndeplinesc diverse operațiuni de lucru în aceste întreprinderi sunt expuși la o serie de substanțe chimice, inclusiv solvenți, înălbitori, coloranți și materiale de finisaj. Prelucrarea tehnologică a filaturii și textilelor, pielii, cauciucului și poliuretanului este asociată cu un grad crescut de formare a numeroase tipuri de praf din fibre naturale și sintetice, care au un efect alergen și cancerigen potențial mărit. Lucrătorii din secțiile finisare sunt adesea expuși la efectele toxice ale substanțelor chimice utilizate în producția de țesături rezistente la pliuri și formaldehida pe care o emană. Expunerea la retardanți de flacără, inclusiv organofosfați și organobrom, crește, de asemenea, riscurile. Diverse tipuri de coloranți utilizați în industria ușoară, inclusiv cei mai folosiți coloranți azoici, sunt derivații de hidrocarburi aromatice ai benzenului, toluenului, naftalenei, fenolului și anilinei. Solvenții folosiți de lucrători la efectuarea diferitelor operațiuni tehnologice au un puternic efect cancerigen, mai ales atunci când există un contact direct cu materialele în cauză [107].

#### Bibliografie.

1. Aoshima Y., Sakakibara H., Suzuki T., et al. Nocturnal light exposure alters hepatic Pai-1 expression by stimulating the adrenal pathway in C3H mice. *Exp Anim.* 2014; 63(3): 331–338.
2. Arendt J., Skene D.J. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(1): 25–39.
3. Arjona A., Silver A.C., Walker W.E., Fikrig E. Immunity's fourth dimension: Approaching the circadian-immune connection. *Trends Immunol.* 2012; 33: 607–612.
4. Bailey S.M., Udoh U.S., Young M.E. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol.* 2014; 222: R75–R96.
5. Bieler J., Cannavo R., Gustafson K., et al. Robust synchronization of coupled circadian and cell cycle oscillators in single mammalian cells. *Mol Syst Biol.* 2014; 10: 739.
6. Blakeman V., Williams J.L., Meng Q.-J., Streuli C.H. Circadian clocks and breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2016; 18: 89.
7. Blask D.E. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev.* 2009; 13(4): 257–264.
8. Blask D.E., Hill S.M., Dauchy R.T., et al. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *J Pineal Res.* 2011; 51(3): 259–269.

9. Bonde J.P., Hansen J., Kolstad H.A., et al. Work at night and breast cancer – report on evidence-based options for preventive actions. *Scand J Work Environ Health*. 2012; 38(4): 380-390.
10. Bondy S.C., Campbell A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 2205.
11. Bouchard-Cannon P., Mendoza-Viveros L., Yuen A., et al. The circadian molecular clock regulates adult hippocampal neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit. *Cell Rep*. 2013; 5: 961–973.
12. Bracci M., Ciarapica V., Zabaleta M.E., et al. BRCA1 and BRCA2 gene expression: diurnal variability and influence of shift work. *Cancers*. 2019; 11: 1146.
13. Bray F., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin*. 2018; 68: 394–424.
14. Burch J.B., Yost M.G., Johnson W., Allen E. Melatonin, sleep, and shift work adaptation. *J Occup Environ Med*. 2005; 47(9): 893–901.
15. Bustamante-Montes L.P., Flores-Meza B., Hernández-Valero M.A., et al. Night shift work and risk of breast cancer in women. *Arch Med Res*. 2019; 50: 393–399.
16. Casey T.M., et al. Tissue-specific changes in molecular clocks during the transition from pregnancy to lactation in mice. *Biol Reprod*. 2014; 90: 127.
17. Chapman S.B., Aslan S., Spence J.S., et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci*. 2013; 5: 75.
18. Chen S.-T., et al. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis*. 2005; 26: 1241–1246.
19. Cordina-Duverger E. et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33: 369–379.
20. Crnko S., Du Pré B.C., Sluijter J.P.G., Van Laake L.W. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 437–447.
21. Cui M., Xiao H., Luo D., et al. Circadian rhythm shapes the gut microbiota affecting host radiosensitivity. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 1786.
22. Davis S., Mirick D.K., Stevens R.G. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(20): 1557–1562.
23. DeBruyne J.P., Weaver D.R., Reppert S.M. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian Clock. *Nat Neurosci*. 2007; 10: 543–545.
24. Deharo D., Kines K.J., Sokolowski M., et al. Regulation of L1 expression and retrotransposition by melatonin and its receptor: implications for cancer risk associated with light exposure at night. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42: 7694–7707.
25. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 517–549.
26. Dong D., Yang D., Lin L., et al. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2020; 178: 114045.
27. Dumont M., Lanctôt V., Cadieux-Viau R., Paquet J. Melatonin production and light exposure of rotating night workers. *Chronobiol Int*. 2012; 29: 203–210.
28. Eckel-Mahan K., Patel V.R., De Mateo S., et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*. 2013; 155: 1464–1478.
29. Erdem J.S., Noto H.O., Skare O., et al. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: Association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. *Cancer Med*. 2017; 6(8): 1988–1997.
30. Filipski E., Delaunay F., King V.M., et al. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res*. 2004; 64(21): 7879–7885.
31. Filipski E., et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 690–697.
32. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017; 3(4): 524–548.
33. Gachon F., Olela F.F., Schaad O., et al. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metab*. 2006; 4: 25–36.
34. Gamble K.L., Berry R., Frank S.J., Young M.E. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014; 10: 466–475.
35. Garcia-Saenz A., Sánchez de Miguel A., Espinosa A., et al. Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain study) *Environ. Health Perspect*. 2018; 126: 047011.
36. Gaucher J., Montellier E., Sassone-Corsi P. Molecular cogs: interplay between circadian clock and cell cycle. *Trends Cell Biol*. 2018; 28: 368–379.
37. Gehlert S., Clanton M. Shift work and breast cancer. *Int. J. Environ Res Public Health*. 2020; 17(24): 9544.
38. Gery S., Koeffler H.P. Circadian rhythms and cancer. *Cell Cycle Georget Tex*. 2010; 9: 1097–1103.
39. Gibbs M., Hampton S., Morgan L., Arendt J. Predicting circadian response to abrupt phase shift: 6-sulphatoxymelatonin rhythms in rotating shift workers offshore. *J Biol Rhythms*. 2007; 22(4): 368–370.
40. Gooley J.J., Rajaratnam S.M., Brainard G.C., et al. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Sci Transl Med*. 2010; 2(31): 31–33.
41. Grundy A., Sanchez M., Richardson H., et al. Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses. *Chronobiol Int*. 2009; 26(7): 1443–1461.

42. Guerrero-Vargas N.N., Navarro-Espíndola R., Guzmán-Ruíz M.A., et al. Circadian disruption promotes tumor growth by anabolic host metabolism; Experimental evidence in a rat model. *BMC Cancer*. 2017; 17: 625.
43. Hamilton T. Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction. *Br J Surg*. 1969; 56: 764–766.
44. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*. 2001; 12(1): 74–77.
45. Hansen J. Night shift work and risk of breast cancer. *Curr Environ Health Rep*. 2017; 4: 325–339.
46. Hansen J., Stevens R.G. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. *Eur J Cancer*. 2012; 48(11): 1722–1729.
47. Harper E., Talbot C.J. Is it time to change radiotherapy: the dawning of chronoradiotherapy? *Clin Oncol*. 2019; 31: 326–335.
48. Hastings M.H., Reddy A.B., Maywood E.S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4: 649–661.
49. He C., Anand S.T., Ebell M.H., et al. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int. Arch. Occup Environ Health*. 2014; 88: 533–547.
50. Hilton M., Umali M., Czeisler C., et al. Endogenous circadian control of the human autonomic nervous system. *Comput Cardiol*. 2000; 27: 197–200.
51. International agency for research on cancer iarc monographs meeting 124. *Night Shift Work*; 2019.
52. International agency for research on cancer. *Painting, firefighting and shift work*. Lyon: IARC; 2010.
53. Jones S.E., Lane J.M., Wood A.R., et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat Commun*. 2019; 10: 343.
54. Kalmbach D.A., Schneider L., Cheung J., et al. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. *Sleep*. 2016; 40: zsw048.
55. Kim Y.H., Lazar M.A. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: a matter of time and space. *Endocr Rev*. 2020; 41: 707–732.
56. Labrecque N., Cermakian N. Circadian clocks in the immune system. *J Biol Rhythm*. 2015; 30: 277–290.
57. Landgraf D., Wang L.L., Diemer T., Welsh D.K. NPAS2 compensates for loss of CLOCK in peripheral circadian oscillators. *PLoS Genet*. 2016; 12: e1005882.
58. Lesicka M., Jablonska E., Wiczorek E., et al. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0199622.
59. Levine D., Hong H., Weidemann B.J., et al. NAD<sup>+</sup> controls circadian reprogramming through per2 nuclear translocation to counter aging. *Mol Cell*. 2020; 78: 835–849.e7.
60. Lewis P., Korf H., Kuffer L., et al. Exercise time cues (zeitgebers) for human circadian systems can foster health and improve performance: A systematic review. *BMJ Open Sport Exerc. Med*. 2018; 4: e000443.
61. Lewis P., Oster H., Korf H.W., et al. Food as a circadian time cue—Evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16: 213–223.
62. Lie J.A., Kjuus H., Zienolddiny S., et al. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am J Epidemiol*. 2011; 173(11): 1272–1279.
63. Lie J.A., Roessink J., Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(1): 39–44.
64. Macchi M.M., Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocr*. 2004; 25: 177–195.
65. Masri S., Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med*. 2018; 24: 1795–1803.
66. Matsuo T., Yamaguchi S., Mitsui S., et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science*. 2003; 302: 255–259.
67. Meléndez-Fernández O., Walton J., DeVries A., Nelson R. Clocks, rhythms, sex, and hearts: how disrupted circadian rhythms, time-of-day, and sex influence cardiovascular health. *Biomolecules*. 2021; 11: 883.
68. Melkani G.C., Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol*. 2017; 595: 3691–3700.
69. Metz R.P., Qu X., Laffin B., Earnest D., et al. Circadian clock and cell cycle gene expression in mouse mammary epithelial cells and in the developing mouse mammary gland. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat*. 2006; 235: 263–271.
70. Moller M., Baeres F.M. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res*. 2002; 309(1): 139–150.
71. Monsees G.M., Kraft P., Hankinson S.E., et al. Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers. *Int. J. Cancer*. 2012; 131: 2547–2552.
72. National Toxicology Program. *NTP cancer hazard assessment report on night shift work and light at night*. National Toxicology Program; Durham, NC, USA; 2021.
73. Nelson N., Lombardo J., Matlack L., et al. Chronoradiobiology of breast cancer: the time is now to link circadian rhythm and radiation biology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1331.
74. Pahwa M., Labreche F., Demers P.A. Night shift work and breast cancer risk: What do the meta-analyses tell us? *Scand. J Work Environ Health*. 2018; 44: 432–435.
75. Peek C.B., Levine D., Cedernaes J., et al. Circadian clock interaction with hif1 $\alpha$  mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle. *Cell Metab*. 2016; 25: 86–92.
76. Perez J.F., Traversini V., Fioriti M., Taddei G., et al. Shift and night work management in European companies. *Qual-Access Success*. 2019; 20: 157–165.

77. Rahman S.A., Flynn-Evans E.E., Aeschbach D., et al. Diurnal spectral sensitivity of the acute alerting effects of light. *Sleep*. 2014; 37: 271–281.
78. Rajaratnam S.M., Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet*. 2001; 358(9286): 999–1005.
79. Reinke H., Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20: 227–241.
80. Reszka E., Przybek M., Muurlink O., Peplonska B. Circadian gene variants and breast cancer. *Cancer Lett.* 2017; 390: 137–145.
81. Rezaianzadeh A., Jalali M., Maghsoudi A., et al. The overall 5-year survival rate of breast cancer among Iranian women: A systematic review and meta-analysis of published studies. *Breast Dis.* 2017; 37(2): 63–68.
82. Sahar S., Sassone-Corsi P. The epigenetic language of circadian clocks. *Handb Exp Pharmacol.* 2013; 217: 29–44.
83. Salamanca-Fernández E., Rodríguez-Barranco M., Guevara M., et al. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: Updating the evidence from epidemiological studies. *Sist Sanit Navar.* 2018; 41: 211–226.
84. Scheiermann C., Kunisaki Y., Frenette P.S. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 190–198.
85. Schernhammer E. S. et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *JNCI J. Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1563–1568.
86. Schernhammer E.S., Berrino F., Krogh V., et al. Urinary 6-Sulphatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in premenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(3): 729–737.
87. Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(14): 1084–1087.
88. Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Urinary melatonin levels and postmenopausal breast cancer risk in the Nurses' Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(1): 74–79.
89. Schernhammer E.S., Kroenke C.H., Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology.* 2006; 17(1): 108–111.
90. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(20): 1563–1568.
91. Schernhammer E.S., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br J Cancer.* 2004; 90: 941–943.
92. Schneider D., Harknett K. Consequences of routine work-schedule instability for worker health and well-being. *Am Sociol Rev.* 2019; 84: 82–114.
93. Schwartz W.J., Klerman E.B. Circadian neurobiology and the physiologic regulation of sleep and wakefulness. *Neurol Clin.* 2019; 37: 475–486.
94. Shafi A.A., Knudsen K.E. Cancer and the circadian clock. *Cancer Res.* 2019; 79: 3806–3814.
95. Shen H., Cook K., Gee H.E., Hau E. Hypoxia, metabolism, and the circadian clock: new links to overcome radiation resistance in high-grade gliomas. *J Exp Clin. Cancer Res.* 2020; 39: 129.
96. Sulli G., Lam M.T.Y., Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer.* 2019; 5: 475–494.
97. Tagliabue G. et al. Atmospheric fine particulate matter and breast cancer mortality: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2016; 6: e012580.
98. Travis R.C., Allen D.S., Fentiman I.S., Key T.J. Melatonin and breast cancer: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(6): 475–482.
99. Truong T., Liquet B., Menegaux F., et al. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr-Relat Cancer.* 2014; 21: 629–638.
100. Tynes T., Hannevik M., Andersen A., et al. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control.* 1996; 7(2): 197–204.
101. Voigt R.M., Forsyth C.B., Keshavarzian A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13: 411–424.
102. Winter S.L., Bosnoyan-Collins L., Pinnaduwege D., Andrusis I.L. Expression of the circadian clock genes *per1*, *per2* in sporadic, familial breast tumors. *Neoplasia.* 2007; 9: 797–800.
103. Yang X., Wood P.A., Oh E.Y., et al. Down regulation of circadian clock gene *Period 2* accelerates breast cancer growth by altering its daily growth rhythm. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(2): 423–431.
104. Yoo S-H., et al. *PERIOD2: LUCIFERASE* real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 5339–5346.
105. Zhang J., Lv H., Ji M., et al. Low circadian clock genes expression in cancers: a meta-analysis of its association with clinicopathological features and prognosis. *PLoS ONE.* 2020; 15: e0233508.
106. Zhu Y., Brown H.N., Zhang Y., et al. *Period3* structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2005; 14: 268–270.
107. Zorawar S., Pooja C. Textile industry and occupational cancer. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology.* 2016; 11: 39.